

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Reinhardt  
Jetziger Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein**

**Langzeitergebnisse früher antibiotischer Eradikationstherapie bei Erstnachweis von  
Pseudomonas aeruginosa bei Cystischer Fibrose.  
Eine retrospektive 10 Jahres Kohortenstudie mit nicht randomisierter Kontrollgruppe**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von  
Fabian Kirchner  
aus München  
2012**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Berichterstatter**

**Prof. Dr. med. Matthias Gries**

**Mitberichterstatter**

**Prof. Dr. Dr. Jürgen Heesemann**

**Prof. Dr. Thomas Lang**

**Prof. Dr. Rudolf Maria Huber**

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter**

**Dr. med. M. Kappler**

**Dekan**

**Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser  
FACR, FRCR**

**Tag der mündlichen Prüfung**

**28.06.2012**

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Definition und pathophysiologische Grundlagen der cystischen Fibrose (CF)	5
1.2.	Infektionen der Lunge und Besiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ( <i>P. aeruginosa</i> ) bei CF Patienten	7
1.2.1.	Pathogenese der Lungenerkrankung bei CF	7
1.2.2.	Epidemiologie von <i>P. aeruginosa</i> und Verlauf einer <i>P. aeruginosa</i> Infektion	8
1.2.3.	Behandlungsmöglichkeiten einer <i>P. aeruginosa</i> Infektion	10
2.	Fragestellung	13
3.	Material und Methoden	15
3.1.	Studiendesign	15
3.2.	Patientenkollektiv	16
3.3.	Variablen und Datengewinnung	18
3.4.	Statistik	20
4.	Ergebnisse	21
4.1.	Patienten	21
4.2.	Patientencharakterisierung	23
4.3.	Charakterisierung der Prüfgruppe	25
4.4.	Charakterisierung der Kontrollgruppe	27
4.5.	Langzeit-Verlauf der Lungenfunktion nach 5 bzw. 10 Jahren im Vergleich der Prüfgruppe mit der Kontrollgruppe	28
4.6.	Langzeit Verlauf der FEV1% in den verschiedenen Therapiearmen der Prüfgruppe	30
4.6.1.	Kombinationstherapie	30
4.6.2.	Inhalative Antibiotika-Therapie in Kombination mit oraler Antibiotika-Therapie	30
4.6.3.	Intravenöse Antibiotika-Therapie	31
4.6.4.	Inhalative Antibiotika-Therapie	31
4.6.5.	Zusammenfassung und Vergleich der Untergruppen	31

4.7.	Langzeit-Verlauf des Längensollgewichts (LSG) % nach 5 bzw. 10 Jahren im Vergleich der Prüfgruppe mit der Kontrollgruppe	33
4.7.1.	Vergleich der Prüfgruppe mit der Kontrollgruppe	33
4.7.2.	Zusammenfassung	33
4.8.	Vergleich der Besiedelung mit <i>P. aeruginosa</i> im Beobachtungszeitraum von zehn Jahren in Prüfgruppe und Kontrollgruppe	36
4.8.1.	Anzahl der positiven <i>P. aeruginosa</i> Nachweise im Verlauf von zehn Jahren	36
4.8.2.	Anzahl der positiven <i>P. aeruginosa</i> Nachweise zum Ende des Beobachtungszeitraumes von zehn Jahren	38
4.9.	Der Vergleich von kumulativer intravenöser Therapie in den beiden Gruppen	40
5.	Diskussion	42
5.1.	Kernaussage und Zusammenfassung der Ergebnisse	42
5.2.	Studienart und Studienkollektiv	42
5.3.	Antibiotische Eradikationstherapie gegen <i>P. aeruginosa</i>	43
5.4.	Kumulative intravenöse Therapie	43
5.5.	Surrogatparameter FEV1% und LSG%	45
5.6.	<i>P. aeruginosa</i> Erstnachweis	46
5.7.	Unterschied der FEV1% bei Patienten nach einer Eradikationstherapie und bei Patienten ohne Therapie nach 5 und 10 Jahren	47
5.8.	Vergleich der <i>P. aeruginosa</i> Besiedelung	48
6.	Zusammenfassung	48
7.	Anhang	50
7.1.	Literaturliste	50
7.2.	Abkürzungsverzeichnis	56
7.3.	Danksagung	56

## 1. Einleitung

### 1.1. Definition und pathophysiologische Grundlagen der cystischen Fibrose (CF)

Cystische Fibrose (CF) ist die häufigste lebensbegrenzende vererbte Erkrankung in Europa und Nordamerika (1). Die CF wird autosomal rezessiv vererbt und tritt mit einer Inzidenz von etwa 1:2000 in der kaukasischen Rasse auf. Die Prävalenz der heterozygoten asymptomatischen Genträger (gesunde Merkmalsträger) liegt bei etwa 1:25 (2).

Genetische Grundlage der Erkrankung sind Veränderungen (Mutationen) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gen. Es handelt sich um ein sehr großes Gen (230 Kilobasen) mit über 24 Exons auf dem langen Arm von Chromosom 7. Mittlerweile sind mehr als 1300 verschiedene krankmachende Mutationen auf dem CFTR-Gen beschrieben, bei der häufigsten Mutation in Westeuropa und Nordamerika fehlt ein Basentriplet an Position 508 welches für Phenylalanin kodiert (F508 del). Das CFTR ist ein Protein aus der Gruppe der ABC Transporter, welches als membranüberspannender Anionenkanal (Chloridkanal) mit niedriger Leitfähigkeit den transmembranalen Chloridtransport leistet und maßgeblich steuert. Das CFTR ist in allen Epithelien der exokrinen Drüsen exprimiert und wird intrazellulär mittels cAMP aktiviert (3).

#### Abbildung 1:

#### Schematische Darstellung des CFTR und des Chloridionentransportes über die Zellmembran

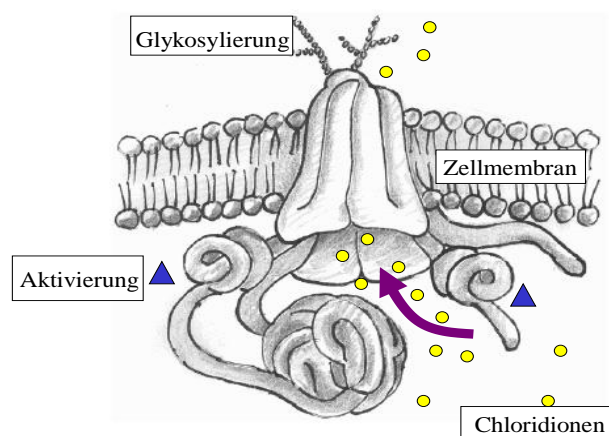


Abbildung nach Kappler und Kirchner, modifiziert nach Bradbury  
([www.cbp.pitt.edu/bradbury](http://www.cbp.pitt.edu/bradbury))

Bei Mutationen im CFTR Gen kommt es zu einer Funktionsminderung oder zu einem Ausfall des CFTR Anionenkanals und damit zu einer verminderten zellmembranösen Chloridpermeabilität. Dies hat zur Folge, dass alle seromukösen und mukösen Sekrete eines Patienten eine erhöhte Viskosität aufweisen und die Ausführungsgänge der Drüsen verlegt werden. Eine alternative „Chlorid Steuerung“ über ubiquitär vorhandene Calcium Kanäle reicht nicht aus um diesem Mechanismus entgegen zu wirken.

Da die Krankheit alle exokrinen Drüsen des Körpers im Rahmen dieser Elektrolyttransportstörung betrifft, treten folgende klinische Symptome, geordnet nach Organsystemen, auf (2):

- *Schweißdrüsen:*  
Erhöhte Natriumchlorid-Konzentration im Schweiß und damit Salzverlustsyndrom bei Fieber oder Hitze.
- *Darm:*  
Neonatale intestinale Obstruktion mit der Folge eines Mekoniumileus.
- *Bauchspeicheldrüse:*  
Pankreasgangsobstruktion meist verbunden mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, die eine Maldigestion und Gedheistörungen zur Folge hat. Im weiteren Verlauf kommt es bei etwa 25% der Patienten zu einer zusätzlichen endokrinen Pankreasinsuffizienz mit Entwicklung eines CF assoziierten Diabetes mellitus. Bei pankreassuffizienten Patienten besteht die Gefahr rezidivierender Pankreatitiden.
- *Keimdrüsen:*  
Obliteration der Ductus deferentes in 99%, verbunden mit Azzospermie und Infertilität bei männlichen CF Patienten (4, 5).
- *Leber:*  
Eindickung des wasserarmen Gallensekrets mit billiärer Obstruktion und Gefahr der Leberzirrhose und den Komplikationen der portalen Hypertension.
- *Lunge:*  
Aufgrund der Sekretion eines zu viskösen Sekretes der Bronchialepithelien kommt es zur Dysfunktion des Zilienapparates und damit zu einer gestörten Reinigungsfunktion der Lunge (reduzierte mukoziliäre Clearance). Die Folge sind rezidivierende Lungeninfektionen und konsekutive Lungenparenchymzerstörung, welche letztendlich in die respiratorische Insuffizienz mündet (1).  
(nähere Beschreibung im nächsten Kapitel)

Man kennt bislang keine kausalen Therapiemöglichkeiten der CF.

Die Prognose für die Patienten hat sich aber in den letzten 50 Jahren erheblich verbessert. So lag das durchschnittliche Sterbealter von CF Patienten in den 50er Jahren zwischen ein und zwei Jahren. Für einen heute geborenen CF Patienten liegt die Lebenserwartung aufgrund der verbesserten symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten aber bereits um die 50 Jahre (6). Hierzu tragen besonders die aktuelle Therapie der Lungenerkrankung mit täglicher Physiotherapie, Inhalationstherapie und konsequenter antibiotischer Behandlung, sowie die Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz mittels Substitutionsbehandlung mit Pankreasenzymen, Vitaminsupplementation und ausreichender Energiezufuhr bei.

## **1.2. Infektionen der Lunge und Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) bei CF Patienten**

### **1.2.1. Pathogenese der Lungenerkrankung bei CF**

Aufgrund des defekten Chloridtransports am oben beschriebenen CFTR kommt es zu einer Zunahme der Viskoelastizität des Bronchialsekrets. Hieraus resultiert eine verminderte mukoziliäre Clearance, die zusammen mit der ebenfalls verminderten Hustenclearance der Startpunkt für chronische Infektionen ist.

Die wichtigsten Veränderungen resultieren in einer Atemwegsobstruktion und rezidivierenden Infektionen, die das Lungenparenchym schädigen. Die Störung des Protease- Antiprotease Gleichgewichts spielt bei der Läsion von Strukturproteinen eine große Rolle (7). Die Produktion von Elastase aus neutrophilen Granulozyten ist hier besonders hervorzuheben (8-10). Die Ungleichheit zwischen Oxidantien und Antioxidantien spielen möglicherweise einen ungeklärten Schädigungspart bei den chronifizierenden infektiösen Zuständen (8). Der zunehmende DNA Gehalt aus zugrundegegangenen Granulozyten und Epithelzellen steigt und erhöht über Vernetzung von Glykoproteinen die Viskosität des Schleimes.

Die oben beschriebenen Mechanismen führen zu einer reduzierten mukoziliären Clearance, und damit zu einem Verschluss von Alveolargängen und Bronchiolen.

Dies hat einen Bronchialkollaps mit Atelektasen, Emphysemen und Fibrosen zur Folge.

Das bei der CF, wie oben beschrieben, geschädigte Lungengewebe ist anfällig für unterschiedlichste Infektionserreger. Im Säuglings- und Kleinkindalter treten

Atemwegsinfektionen mit *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* gehäuft auf.

Aber auch eine *P. aeruginosa* positive bronchoalveoläre Lavage (BAL) wird bereits bei Kleinkindern beobachtet und nimmt dann in den ersten beiden Lebensjahren schnell zu. *P. aeruginosa* gilt dabei als der entscheidende prognostische Faktor für die Morbidität und Mortalität eines CF Patienten (11).

### **1.2.2. Epidemiologie von *P. aeruginosa* und Verlauf einer *P. aeruginosa* Infektion**

Wie bei 1.2.1. beschrieben ist *P. aeruginosa* einer der prognostisch bedeutsamen Erreger für CF Patienten.

*P. aeruginosa* ist ein gramnegatives Stäbchen, das im Gegensatz zu anderen Stäbchen beim gesunden Menschen meist apathogen ist. Bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen führt gerade dieser Keim zu klinischen Problemen und kann chronische Infektionen verursachen. *P. aeruginosa* ist bei CF Patienten der am häufigsten isolierte Keim (60-90% aller CF Patienten sind chronisch besiedelt) (6), und spielt daher bei der Behandlung der CF eine zentrale Rolle. Je älter der Patient, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer chronischen Besiedelung, wobei die stärkste Zunahme an chronischen Besiedelungen in der Pubertät zu sehen ist. Ein besonders wichtiger Virulenzfaktor ist hier das Lipopolysaccharid (LPS) des *P. aeruginosa*. Dieses kann mit Hilfe verschiedener Proteinstrukturen (O-Antigen und Lipid A) das Gewebe penetrieren, das Bakterium vor der Opsonierung durch Komplement schützen und sich an den Oberflächen der Epithelien der Schleimhäute verankern (12, 13, 14). Das LPS ist damit ein entscheidender Initiator der Entzündungsreaktion. Ein weiterer Pathogenitätsfaktor, der *P. aeruginosa* die chronische Infektion ermöglicht, ist eine Schleimschicht aus Alginat, die verhindert, dass das Bakterium von der Oberfläche der Epithelschichten eliminiert wird. *P. aeruginosa* hat durch genetische Veränderung, der verschiedenen Geno- und Phänotypen des Bakteriums, die Möglichkeit, sich im Biofilm und im geschädigten Lungengewebe der CF-Patienten relativ schnell anzupassen. Nach der durchlaufenen akuten Infektion und beim Übergang in eine chronische Besiedelung kommt es zu einem Funktionsverlust in den mutierten Genen *lasR*, *mucA* und *mexT*. Dieser wiederum führt zu einer Überproduktion an Alginat, einer erhöhten Resistenz gegenüber Antibiotika und einer geringeren akuten Virulenz. Über diese Veränderungen gelingt es *P. aeruginosa*, als mukoider Keim, die Lunge der CF- Patienten dauerhaft zu besiedeln (87). Zudem finden sich extrazelluläre Produkte (z.B. Exotoxin A) die zu weiteren Schäden an der Schleimhaut der CF- Patienten führen.



Die antibiotische Therapie von *P. aeruginosa* kann aufgrund von teilweise schnell entstehenden Resistenzen schwierig sein. Die Cephalosporinase Amp C (ein direkt vom Chromosom abgelesenes Enzym) spielt eine wichtige Rolle in der Resistenzentwicklung unter der Behandlung mit Cephalosporinen (15). Es finden sich in der äußeren Membran von *P. aeruginosa* Porine, die für die Permeation von Antibiotika genutzt werden können. Bei der Resistenzentwicklung gegenüber Carbapenemen spielt das Porin OprD eine wichtige Rolle. So kann *P. aeruginosa* unter der Behandlung mit Carbapenem die Expression des OprD Gens abschalten und somit das Eindringen von Carbapenem über das Porin OprD verhindern (15). *P. aeruginosa* hat außerdem die Möglichkeit, über Veränderungen am LPS und an Porinen in der äußeren Membran verschiedene Antibiotika, Desinfektionsmittel, Farbstoffe, Biozide und aromatische Hydrokarbone aus der Zelle über „Efflux-Systeme“ hinaus zu pumpen (16, 17).

Die Infektion mit *P. aeruginosa* verläuft meistens phasenweise:

1. Phase:

Besiedelung durch meist nicht mukoiden Keime. Dauer: einige Wochen bis Monate nach Erstdiagnose. Wenig allgemeine Entzündungszeichen. Möglichkeit der Eradikation durch konsequente Antibiotikatherapie (18,19).

2. Phase:

Umwandlung des Keims in einen mukoiden (schleimbildenden) Keim, zunehmend auftretende Lungenschädigung. Dauer ca. 1 - 3 Jahre nach Erstdiagnose. Eine Eradikation ist bereits sehr schwierig wenn nicht unmöglich (20).

3. Phase:

Endstadium; chronischer Befall mit mukoiden *P. aeruginosa* Stämmen. Fortwährende kaum aufzuhaltende Zerstörung des Lungenparenchyms (20).

Der progressive Verlauf lässt sich durch den Einsatz von Antibiotika nur verlangsamen.

Der Nachweis einer Infektion mit *P. aeruginosa* wäre am sensitivsten über eine BAL durchzuführen. Da diese Methode aufgrund ihrer Invasivität aber nicht als Standardmethode eingesetzt werden kann, werden alternativ Sputumuntersuchungen verwendet. Bei kleinen Kindern werden tiefe Rachenabstriche zum Nachweis von *P. aeruginosa* mikrobiologisch untersucht, wenngleich die Sensitivität für den *P. aeruginosa* Nachweis nicht an die einer mikrobiologischen Untersuchung von BAL-Material heranreicht (10).

### 1.2.3. Behandlungsmöglichkeiten einer *P. aeruginosa* Infektion

Neben der schon angesprochenen symptomatischen Behandlung der CF Patienten mit Mukolytika, Expektoranzien, Physiotherapie, Enzymsubstitution und die Empfehlung zur energiereichen Ernährung soll hier der aktuelle und historische Stand der antibiotischen Therapie von *P. aeruginosa* angesprochen werden.

Aktuell eingesetzte Therapiemöglichkeiten:

- Inhalative Behandlung: In Deutschland wird die Therapie hauptsächlich mit Aminoglykosiden betrieben, vorzugsweise Tobramycin, bei Resistenz wird auch Colistin eingesetzt.
- Intravenöse Behandlung: Cephalosporine der 3. Generation, Carbapeneme, und Aminoglykoside und Polymyxine. Vorzugsweise eingesetzte Substanzen sind Ceftazidim, Meropenem, Fosfomycin, Tobramycin und Colistin.
- Orale Behandlung: Gyrasehemmer, z.B. Ciprofloxacin.

Bei der antibiotischen Behandlung unterscheidet sich die Initialbehandlung mit dem Ziel der Eradikation von der Langzeitbehandlung mit dem Ziel der Suppression. In den letzten Jahren hat sich besonders die initiale Eradikationstherapie als wichtigste Strategie im Kampf gegen die Etablierung einer chronischen Besiedelung mit *P. aeruginosa* gezeigt (21).

Studienübersicht zu den etablierten antibiotischen Behandlungsstrategien von *P. aeruginosa*:

- 1989 Steinkamp et al, Deutschland: Antibiotische Therapie bei einer Exacerbation einer chronischen *P. aeruginosa* Besiedelung bei 28 Patienten: Eine intravenöse Antibiotikatherapie über 14 Tage mit Azazoln und Tobramycin war ohne durchschlagenden Erfolg. Nach 3 - 6 Monaten waren 10 Patienten *P. aeruginosa* frei. Nach 14 - 32 Monaten waren nur noch 5 der 28 Patienten *P. aeruginosa* frei (22).
- Das Konzept der Eradikationstherapie nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* wurde von Littelwood beschrieben, hierbei wurden die Patienten nach dem ersten *P. aeruginosa* Nachweis inhalativ mit Colistin behandelt (23). Bei 3 von 7 Patienten war der Eradikationsversuch erfolgreich.
- Valerius kombinierte 1991 nach dem Erstnachweis von *P. aeruginosa* eine inhalative Colistin mit einer oralen Ciprofloxacinbehandlung über einen 3 wöchigen Zeitraum (19). Hierbei wurden von 26 Patienten 13 mit den genannten pseudomonaswirksamen

Antibiotika behandelt. Im Vergleich zur Placebogruppe wurde nach 27 Monaten eine chronische *P. aeruginosa* Infektion bei signifikant weniger Patienten festgestellt (2 zu 7 Patienten). In einer Studie von Lee zeigte sich, dass durch eine initiale Therapie die Prävalenz von chronischen *P. aeruginosa* Infektionen vermindert wird und das Alter der Patienten bei Erstbesiedelung steigt (24). Auch Ratjen beschreibt in einer Übersichtsarbeit, dass eine initiale antibiotische Therapie sinnvoll ist und *P. aeruginosa* aus den Luftwegen entfernen kann (26).

- In einer Studie von Ratjen 2006 mit einer 12 monatigen alleinigen inhalativen Tobramycin Behandlung fanden sich gute Behandlungserfolge im ersten Jahr. Bei 14 von 15 Patienten wurden nach 12 Monaten keine Antikörper mehr gegen *P. aeruginosa* festgestellt (21).
- In einer Studie von Gibson mit 1- oder 2 monatiger Tobramycin Inhalation zeigte sich ein Eradikationserfolg von *P. aeruginosa* bei 75% bzw. 81% der behandelten Patienten nach 112 Tagen (28).
- Bei Griese wird eine Langzeitinhalationsbehandlung mit Tobramycin vorgeschlagen; diese hatte in einer 2 Jahresstudie bei 15 von 17 Patienten eine erfolgreiche Eradikation gezeigt (29).
- In den dänischen CF - Zentren hatte sich eine intensive 3 wöchige intravenöse Therapie mit Tobramycin oder Cefotazidim mit Eradikationserfolg bewährt. So waren bei Fredriksen von 48 Patienten nach 3,5 Jahren nur 16% *P. aeruginosa* positiv (30, 31).
- Es gibt bis heute keine überzeugenden Langzeitstudien, die einen klaren Vorteil einer der genannten Behandlungsstrategien nachweisen (21).

Zusammenfassend kann man sagen, dass folgende Protokolle in den letzten Jahrzehnten nach dem Erstnachweis von *P. aeruginosa* verwendet wurden:

Die Therapie mit inhalativen Antibiotika alleine (23, 26, 32, 33), in Kombination mit oralen (19, 30) oder intravenösen Antibiotika (27). Die Dauer der Behandlungen betrug zwischen 3 Wochen (19, 30) und bis zu 12 Monaten (26, 33).

Auch die Langzeitbehandlung bei Patienten mit chronischer *P. aeruginosa* Besiedelung erfolgt nach verschiedenen Therapieschemata:

- Einer 3 wöchigen antibiotischen intravenösen Therapie alle 3 Monate (27, 31).
- Einer Langzeitinhalationsbehandlung (über Jahre) (19, 31).
- Einer Kombinationsbehandlung aus Inhalation und oraler antibiotischer Therapie im Wechsel (31, 34).

In den letzten 20 - 25 Jahren sind auch in der CF-Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, unter Berücksichtigung der jeweils aktuellen Studienlage, der Bereitschaft und der Compliance der Patienten und dem klinischen individuellen Zustand der mit *P.aeruginosa* besiedelten Patienten, die oben aufgeführten verschiedenen Therapieoptionen eingesetzt worden.

## 2. Fragestellung

Ratjen, Eber, Taccetti, Jones und Ballmann beschreiben in Studien die Möglichkeiten einer *P. aeruginosa* Eradikationstherapie bei CF Patienten jeweils an einem relativ kleinen Kollektiv (weniger als 50 Patienten) und über einen kurzen „Follow up“ Zeitraum von ein bis zwei Jahren (21, 31, 35, 25, 31, 36). In diesen Studien steht allein die Eradikation von *P. aeruginosa* im Vordergrund, während die klinischen Verläufe der Patienten nicht untersucht wurden. Griesse forderte daher bereits 2002 Langzeitstudien für die optimalen therapeutischen Protokolle zur *P. aeruginosa* Eradikationsbehandlung (29). Ratjen stellte fest, dass es keine ausreichenden Langzeit-Untersuchungen zur antibiotischen Eradikationstherapie gibt (21). Des Weiteren wurde bisher kein Vergleich angestellt zwischen verschiedenen Therapieschemata.

In der vorliegenden Arbeit wird anhand eines großen Patientenkollektivs (172 Patienten) über einen Zeitraum von 10 Jahren untersucht, wie sich der klinische Zustand von CF Patienten nach dem ersten Nachweis von *P. aeruginosa* entwickelte, wenn diese einer initialen antibiotischen Behandlung unterzogen wurden (Prüfgruppe). Die Ergebnisse werden mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, deren Patienten nach dem ersten Nachweis von *P. aeruginosa* keine antibiotische Therapie erhielten. Der klinische Zustand wurde anhand von Lungenfunktionen und des Ernährungszustandes mittels Berechnung des Längensollgewichtes im Langzeitverlauf bestimmt. Der Eradikationserfolg wurde durch die Häufigkeit von mikrobiologischen *P. aeruginosa* Nachweisen über den Beobachtungszeitraum bestimmt. Zur Definition des dem ersten Nachweis von *P. aeruginosa* folgenden Therapieaufwandes (Therapielast) wurden die intravenösen Therapieblöcke im gewählten Zeitraum von 10 Jahren verglichen. Damit ist dies die erste Langzeitstudie, die die Effekte einer initialen Eradikationstherapie über einen langen Zeitraum an einem so großen Patientenkollektiv untersucht.

Primäre „Outcomevariable“ ist in dieser Studie der klinische Zustand im Langzeitverlauf und nicht der Eradikationserfolg bezüglich *P. aeruginosa*.

Dazu wurden Langzeitdaten der Lungenfunktion, des Längensollgewichtes (LSG) und des Therapieaufwandes von CF Patienten der Christiane Herzog Ambulanz der Universität München von 1985 bis 2004 über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren verglichen. Als Surrogatparameter für das Befinden und die Morbidität von CF Patienten hat sich der Lungenfunktionsparameter FEV1% als sinnvoll erwiesen (36). Da Anfang der achtziger Jahre

noch nicht alle Patienten mit einer Eradikationstherapie behandelt wurden, war es möglich, eine initial nicht antibiotisch behandelte Referenzgruppe als Kontrollgruppe zu untersuchen.

### **Die Fragen dieser retrospektiven Studie lauten**

1. Wie ist der Verlauf der Lungenfunktion (FEV1%) 5 und 10 Jahre nach einer initialen antibiotischen Eradikationstherapie gegen *P. aeruginosa*?
2. Inwieweit unterscheidet sich die Prüfgruppe (initiale antibiotische Eradikationstherapie) von der Kontrollgruppe (keine initiale antibiotische Eradikationstherapie) hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1%) im Langzeitverlauf?
3. Welche antibiotischen Therapieschemata wurden für die initiale Eradikationstherapie gewählt und welche signifikanten Unterschiede in der Lungenfunktion im Langzeitverlauf ergaben sich daraus?
4. Gab es im Langzeitverlauf Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit von *P. aeruginosa* Nachweisen zwischen der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe?
5. Gab es im Langzeitverlauf einen Unterschied in der Therapielast (Anzahl von intravenösen gegen *P. aeruginosa* gerichteten antibiotischen Behandlungsblöcken) zwischen der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Studiendesign

Diese Studie ist eine retrospektive Panel-Untersuchung und erlaubt damit die mehrfache Erhebung derselben Variablen mit der gleichen Operationalisierung an den gleichen Untersuchungsobjekten zu verschiedenen Zeitpunkten. In die Studie wurden alle Patienten, die mit der Diagnose CF das Dr. von Haunersche Kinderspital der Ludwig Maximilians Universität München von 1985 bis 2005 besuchten eingeschlossen. Von Seiten der Ethikkommission München liegt die Bestätigung der Unbedenklichkeit der Untersuchung vor. Die Studie erfolgte über die Auswertung von Daten aus den Patientenakten und Daten der Klinikapotheke sowie weiterer Apotheken, welche Medikamentenlisten über CF Patienten zur Verfügung stellen konnten. Besonders von Interesse war die Auswertung mikrobiologischer Daten hinsichtlich *P. aeruginosa* im Atemtraktsekret von CF Patienten. Die Untersuchungen wurden in 3 monatlichen Abständen durchgeführt, wenn möglich aus Sputumproben oder, falls der Patient zu jung war oder kein Sputum produzieren konnte, mittels tiefen Rachenabstriches. So war es möglich den Zeitpunkt der Erst-Besiedelung mit *P. aeruginosa* zu ermitteln und den Patienten anschließend 5 oder / und 10 Jahre zu verfolgen. Dabei wurden zum Zeitpunkt des ersten Nachweises von *P. aeruginosa* und in der Folge die folgenden klinischen Variablen (Surrogatparameter) erhoben: (eine detaillierte Beschreibung der Variablen erfolgt in 3.3. Datengewinnung)

- Initiale antibiotische pseudomonaswirksame Eradikationstherapie (Therapie im ersten Jahr nach erstem *P. aeruginosa* Nachweis)
- Lungenfunktion anhand der FEV1% (forcierte expiratorische Einsekundenkapazität)
- Längensollgewicht (LSG)
- Therapielast (Anzahl der intravenösen antibiotischen pseudomonaswirksamen Therapieblöcke)
- Kumulative Anzahl der *P. aeruginosa* positiven / negativen mikrobiologischen Kulturen.

### 3.2. Patientenkollektiv

#### Einschlusskriterien

- Alle Patienten die mit der Diagnose CF im Dr. von Haunerschen Kinderspital von 1985 - 2005 behandelt wurden. Die Diagnose CF wurde dabei entweder anhand von 2 positiven Schweißtesten (über die Pilocarpin-Iontophorese) (1) oder einer konklusiven molekulargenetischen Mutationsanalytik gestellt. (F508 delta und weiteren 34 häufigsten Mutationen) (37).
- Davon alle Patienten, bei denen mittels mikrobiologischer Untersuchung einer Sputumprobe oder eines tiefen Rachenabstriches eine *P. aeruginosa* Besiedelung erstmals festgestellt wurde.
- Davon alle Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren im Dr. von Haunerschen Kinderspital in Behandlung waren.

#### Ausschlusskriterien

- Alle Patienten, die einen *P. aeruginosa* Erstnachweis nach 2000 aufwiesen, da hier der geplante Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nicht möglich war.
- Alle Patienten, die nur kurzfristig behandelt wurden oder bei denen ein „Follow Up“ aufgrund unzureichender Datenlage nicht möglich war.
- Alle Patienten, bei denen nie eine *P. aeruginosa* Besiedelung nachgewiesen werden konnte.

Die Einteilung in Vergleichsgruppen richtete sich nach der initialen antibiotischen pseudomonaswirksamen Eradikationstherapie

- Prüfgruppe  
Hier wurden CF Patienten eingeschlossen, die bei Erstnachweis von *P. aeruginosa* und/oder im darauf folgenden Jahr **mit** einer initialen antibiotischen pseudomonaswirksamen Eradikationstherapie behandelt wurden.
- Kontrollgruppe  
Hier wurden CF Patienten eingeschlossen, die bei Erstnachweis von *P. aeruginosa*. und im darauf folgenden Jahr **nicht** mit einer antibiotischen pseudomonaswirksamen Eradikationstherapie behandelt wurden.



Entsprechend der verschiedenen Applikationsarten und deren Kombinationen ergaben sich für die Prüfgruppe folgende 7 Therapiearme:

- Inhalativ
- Intravenös
- Oral
- Inhalativ & oral
- Intravenös & oral
- Inhalativ & intravenös
- Intravenös & inhalativ & oral (Kombinationstherapie)

Da sich keine Patienten in den Therapiearmen oral, inhalativ & oral und inhalativ & intravenös fanden, wurden nur die verbleibenden 4 Therapiearme inhalativ, intravenös, intravenös & oral und Kombinationstherapie miteinander verglichen.

Folgende Medikamente wurden verwendet und den jeweiligen Applikationsarten zugeteilt

- Inhalativ: Tobramycin; Colistin
- Intravenös: Ceftazidim; Tobramycin; Meropenem; Fosfomycin, Colistin
- Oral: Ciprofloxacin

### 3.3. Variablen und Datengewinnung

- Erstnachweis von *P. aeruginosa*

Zur Kontrolle der *P. aeruginosa* Besiedelung wurden regelmäßig alle 3 Monate

Sputumproben oder tiefe Rachenabstriche mikrobiologisch untersucht.

Sputumproben wurden vor der Kultivierung homogenisiert. Die Proben wurden auf feste Kulturmedien ausgestrichen und bei 37°C mindestens 72 Stunden bebrütet. Dabei wurden Blutagarplatten und McConkey-Agarplatten ohne zusätzliche Selektivzusätze für *P.*

*aeruginosa* verwendet. Die Diagnostik und Beurteilungen der Proben respiratorischer Sekrete wurden durch das Max von Pettenkofer-Institut in München und das

mikrobiologische Labor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München

vorgenommen. Für den Erstnachweis von *P. aeruginosa* wurde der schriftliche positive Befund der beiden oben genannten Laboratorien gewertet. Für die

Therapieentscheidungen spielt die Konzentration von *P. aeruginosa* in respiratorischen

Sekreten keine Rolle. Bei Patienten bis zum Schulkindalter wurden Rachenabstriche, bei

älteren Patienten, wenn möglich, Sputumproben, ansonsten Rachenabstriche verwendet.

- Initiale Eradikationstherapie

Antibiotische pseudomonaswirksame Therapie, die im ersten Jahr nach dem Erstnachweis von *P. aeruginosa* als initiale Behandlung eingesetzt wird.

- Die Lungenfunktion anhand der FEV1%

FEV1% ist die forcierte expiratorische Einsekundenkapazität, die in Litern in der

Lungenfunktionsuntersuchung gemessen wird. Um die FEV1% der Patienten vergleichen

zu können wird sie auch in Prozent vom Soll (%) berechnet und dargestellt, dies geschieht unter Berücksichtigung des Geschlechts, des Alters und der Körperlänge der Patienten

entsprechend der im Folgenden angegebenen Veröffentlichungen von Normwerten. Die in

dieser Studie verwendeten FEV1% sind ausschließlich Angaben in Prozent vom Soll, alle

Messungen orientieren sich an ATS (American Thoracic Society) Kriterien. Bei Kindern

bis 18 Jahren wurden hierfür die Normwerte nach Zapletal und bei Erwachsenen die

Sollwertformeln der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) benutzt

(38-41).

Für die Beschreibung des Gesundheitszustandes wurde die FEV1% auch in vielen anderen Studien als Surrogatparameter gewählt und ist als solcher anerkannt (42-44).

Die FEV1% aller Patienten wurde zum Zeitpunkt des ersten Nachweises von *P.*

*aeruginosa* und genau nach 5 und 10 Jahren (Erhebungszeitpunkt jeweils plus / minus 6 Monate) erhoben.

- Das Längensollgewicht (LSG)

Das LSG errechnet sich aus Körpergröße und Körpergewicht mit Hilfe der Perzentilen nach Prader (45). Das LSG wurde zum Zeitpunkt des ersten Nachweises von *P.*

*aeruginosa* und genau nach 5 und 10 Jahren (Erhebungszeitpunkt jeweils plus / minus 6 Monate) erhoben.

- Besiedelungsstatus mit *P. aeruginosa*

Im ersten Jahr nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* wurden 3 weitere mikrobiologische Kontrollproben erfasst. Daraus konnte der Besiedelungsstatus der Patienten im ersten Jahr nach Erstnachweis festgelegt werden.

- Eradikation von *P. aeruginosa*

Bei allen Patienten wurde in einem festgelegten Zehnjahreszeitraum nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* die kumulative Anzahl an *P. aeruginosa* positiven Proben / negativen Proben analysiert.

- Kumulative antibiotische intravenöse pseudomonaswirksame Therapie

Um die Anzahl der intravenös verabreichten Therapieblöcke zu zählen, wurden alle intravenös verabreichten Therapieblöcke im Lauf der 10 Jahre nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* bei jedem einzelnen Patienten festgehalten und mit den Daten der Apotheken verglichen. Daraus konnten sowohl die Anzahl der Therapietage (im Normalfall entweder 14 oder 21 Tage pro Therapieblock) als auch die Anzahl der Therapieblöcke ermittelt werden. Die Gesamtanzahl der Therapietage bzw. Therapieblöcke wurde zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe verglichen.

### **3.4. Statistik**

Die Summenstatistik für normalverteilte Variablen wie FEV1% und Längensollgewicht wurden als Mittelwert errechnet und mit Standardabweichung dargestellt. Für den Vergleich zusammenhängender Daten wurde der Mann-Whitney Test verwendet. Für kategoriale Variablen wurde der Fisher Exakt Test angewandt, korrigiert für Mehrfachvergleiche nach der Bonferroni Methode. Unterschiede in den Variablen wurden als signifikant gewertet, wenn  $p < 0,05$  war. Für die statistischen Berechnungen wurde das SPSS Programm für Windows Version 12.0 (SPSS INC; Chicago, IL) verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patienten

Analysiert wurden alle CF Patienten, die im Zeitraum 1.1.1985 bis 31.12.2005 im CF Zentrum des Dr. von Haunerschen Kinderspitals betreut wurden. Im CF-Archiv des Dr. von Haunerschen Kinderspitals wurden die Akten dieser Patientengruppe seit 1985 gesondert archiviert und waren daher einer systematischen Recherche sehr gut zugänglich. Die Vollständigkeit der Akten konnte überprüft und bestätigt werden anhand der vorhandenen Listen der gesondert als Kopie abgelegten mikrobiologischen Spezialbefunde aller dieser Patienten und zusätzlich stichprobenartig mittels der Bestellkalender für die CF Ambulanz, die in Papierform vorlagen.

Es fanden sich die Akten von 443 Patienten, bei denen die Diagnose CF anhand mindestens zweier quantitativer Schweißteste und/oder einer konklusiven molekulargenetischen Diagnostik gestellt worden war. In die Studie eingeschlossen wurden von diesen 443 CF Patienten diejenigen, bei denen eine Beobachtung über mehr als 5 Jahre anhand der Patientenakten durchgängig möglich war und bei denen wenigstens einmal der mikrobiologische Nachweis von *P. aeruginosa* in respiratorischen Sekreten positiv war. Patienten, die diesen Anforderungen des Studienprofils nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen:

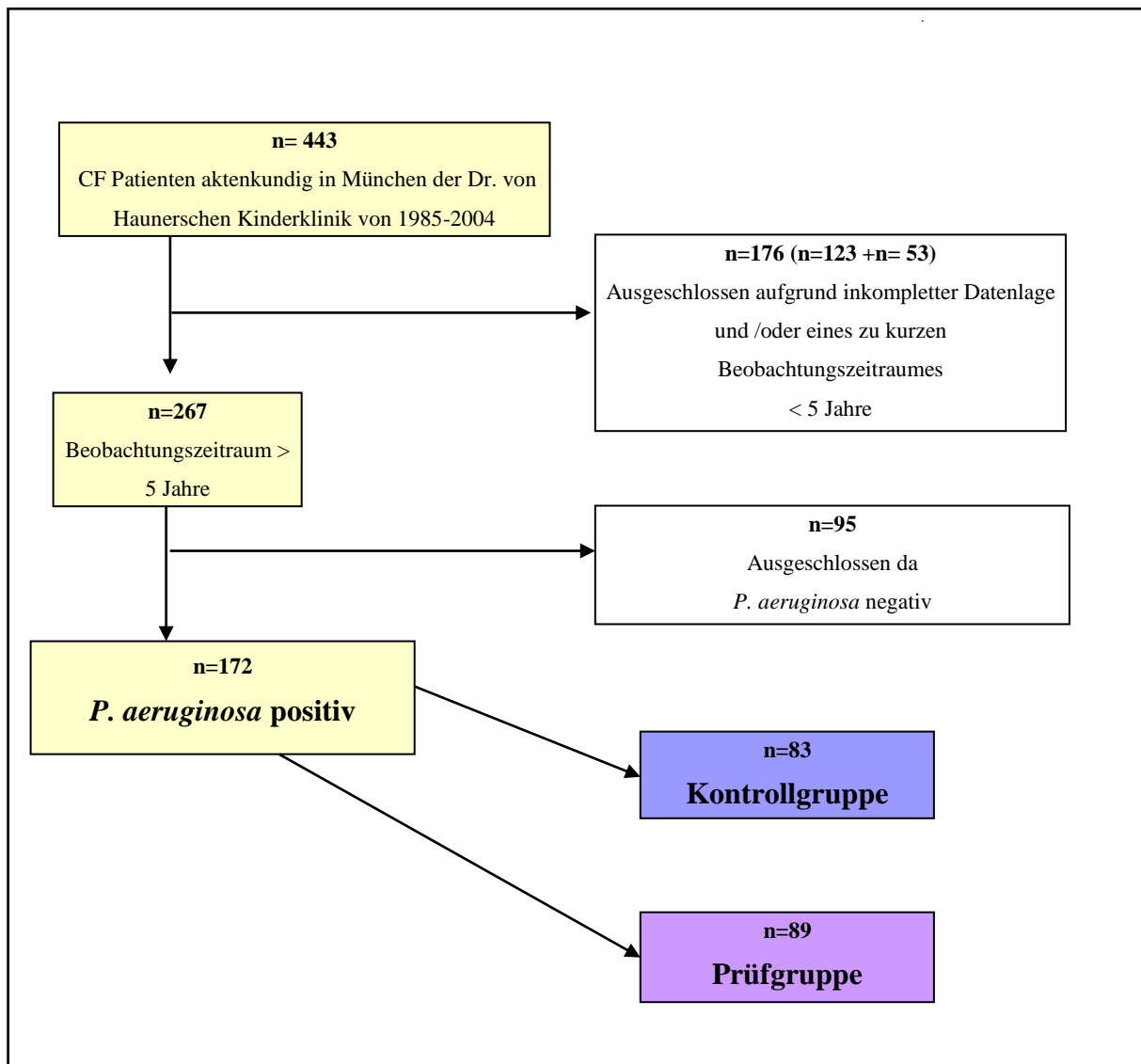
Von 443 Patienten wurden zunächst 176 ausgeschlossen (siehe Abbildung 2):

- 53 Patienten, die im Zeitraum 2000 - 2004 betreut wurden, da hier kein „Follow up“ von wenigstens 5 Jahren möglich war.
- 123 Patienten, die das CF Zentrum zwar im Zeitraum von 1985 - 1999 besuchten, bei denen aber eine Unvollständigkeit der Daten vorlag. Dies lag zum Großteil daran, dass Patienten zur weiteren Betreuung in eine andere CF Ambulanz wechselten (weil sich ihr Lebensort änderte oder weil sie altersbedingt eine reine Erwachsenenambulanz besuchen wollten). Bei einigen Patienten war die Datenlage inkomplett, weil diese die Klinik nicht regelmäßig zur Betreuung aufgesucht hatten (seltener als einmal pro Jahr).

Von den verbleibenden 267 Patienten wurden 95 Patienten ausgeschlossen, da diese nie *P. aeruginosa* positiv getestet wurden (siehe Abbildung 2).

## Abbildung 2: Patientenkollektiv und Einteilung in Prüfgruppe und Kontrollgruppe

Bei 172 Patienten mit kompletter Nachbeobachtung > 5 Jahre wurde wenigstens einmal *P. aeruginosa* nachgewiesen. Bei 89 Patienten wurde eine initiale antibiotische Therapie mit dem Ziel der Eradikation dieses Organismus innerhalb der ersten 12 Monate nach dem ersten Nachweis initiiert. Diese Gruppe wurde als Prüfgruppe definiert. Bei 83 Patienten wurde eine solche Therapie nicht durchgeführt. Diese Gruppe wurde als Kontrollgruppe definiert.



### Legende:

Anzahl der Patienten die in die Studie aufgenommen wurden

Gelbe Kästen: Anzahl der im studienkollektiv verbleibenden Patienten

Weißer Kästen: Anzahl der ausgeschlossenen Patienten

Blauer Kasten: Anzahl der Patienten die keine *P. aeruginosa* wirksame Eradikationstherapie erhielten und damit in die Kontrollgruppe eingeteilt wurden

Lila Kasten: Anzahl der Patienten die eine *P. aeruginosa* wirksame Eradikationstherapie erhielten und damit in die Prüfgruppe eingeteilt wurden

## 4.2. Patientencharakterisierung

Die klinische Charakterisierung der Patienten ist in Tabelle 1 zusammengefasst, die Altersverteilung der Patienten ist in Abbildung 3 dargestellt.

**Tabelle 1:**  
**Charakterisierung der 172 eingeschlossenen Patienten**

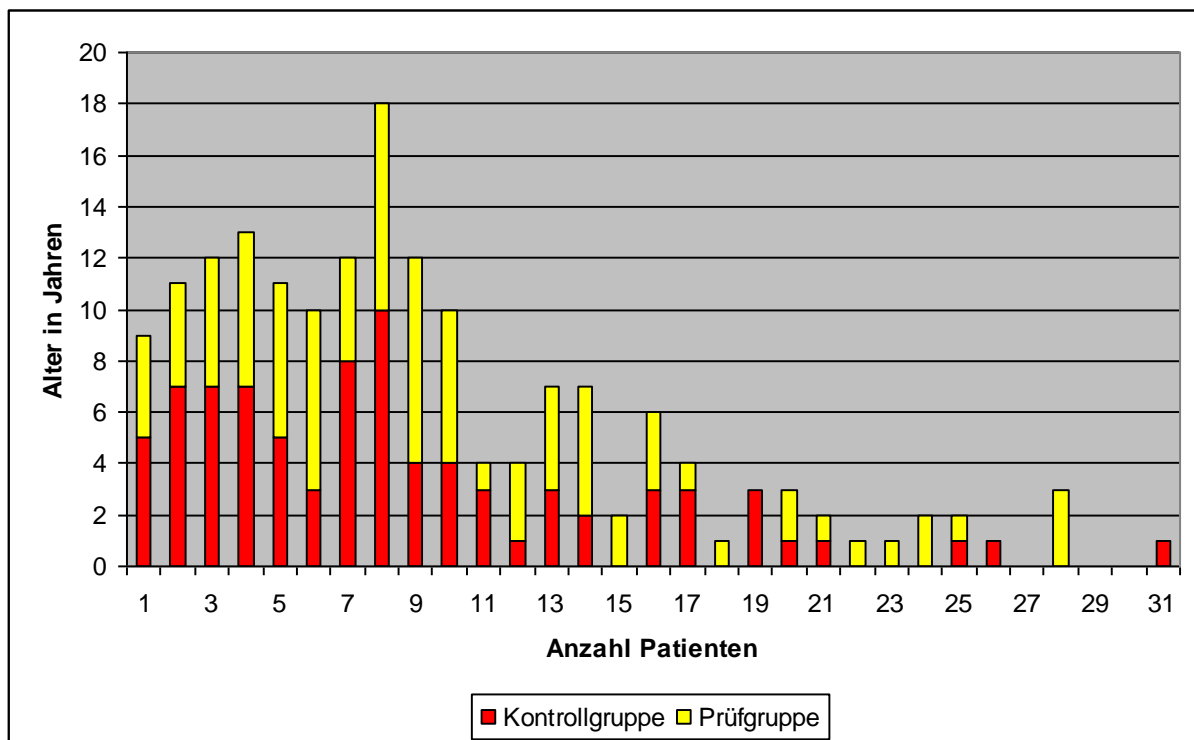
Der erstmalige Nachweis von *P. aeruginosa* wurde im Mittel im Alter von 8,9 Jahren geführt, der Altersbereich ist allerdings sehr groß; der jüngste Patient war 3 Monate alt, der älteste über 30 Jahre (zur Altersverteilung im Detail siehe Abbildung 3).

(n)	172
männlich / weiblich	90/82
Mittleres Alter bei <i>P. aeruginosa</i> Erstdiagnose (Jahre) (Bereich)	8,9 (0,36-30,41)
Mittleres FEV1% (vom Soll) bei <i>P. aeruginosa</i> Erstdiagnose (Bereich)	86,8% (28,3%-147%)
Mittleres Längensollgewicht (LSG) % bei <i>P. aeruginosa</i> Erstdiagnose (Bereich)	97,4% (53,2%-133%)

### Abbildung 3:

#### Altersverteilung beim erstmaligen Nachweis von *P. aeruginosa*

Beim Großteil der Patienten war *P. aeruginosa* erstmalig innerhalb der ersten 10 Lebensjahre nachweisbar, der Häufigkeitsgipfel lag im Alter von 8 Jahren, der Mittelwert bei 8,9 Jahren. Es findet sich kein Unterschied zwischen der Prüfgruppe (gelbe Balken) und der Kontrollgruppe (rote Balken).



Legende:

X Achse: Alter in Jahren

Y Achse: Zahl der Patienten, bei denen *P. aeruginosa* erstmalig mit diesem Alter nachgewiesen wurde.

Gelbe Balken: Prüfgruppe

Rote Balken: Kontrollgruppe



### 4.3. Charakterisierung der Prüfgruppe

#### Definition:

Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monate nach dem erstmaligen Nachweis von *P. aeruginosa* **eine** antibiotische Therapie mit dem Ziel der Eradikation dieses Organismus erhielten, wurden als Prüfgruppe definiert und analysiert. Die klinische Charakterisierung der Patienten wurde in Tabelle 2 zusammengefasst, die weitere Unterteilung der Patienten in Subgruppen entsprechend der Applikationsart der initialen Eradikationstherapie ist in Tabelle 3 dargestellt.

#### Tabelle 2:

#### Charakterisierung der Patienten der Prüfgruppe

(n)	89
männlich/weiblich	47/42
Mittleres Alter bei <i>P. aeruginosa</i> Erstnachweis (Jahre) (Bereich)	9,5 (0,36-27,8)
Mittleres FEV1% (vom Soll) bei <i>P. aeruginosa</i> Erstnachweis (Bereich)	81,8% (28,3%-147%)
Mittleres Längensollgewicht (LSG) % bei <i>P. aeruginosa</i> Erstnachweis (Bereich)	97,1% (76%-133%)

**Tabelle 3:****Untergruppen der Prüfgruppe entsprechend der Applikationsweise der initialen antibiotischen Therapie**

Es wurden sieben Therapiearme definiert entsprechend der möglichen Therapieschemata. Bei der Unterteilung der Prüfgruppe fällt auf, dass eine Behandlung allein mit oralem Antibiotikum nie durchgeführt wurde und dass, falls ein orales Antibiotikum verwendet wurde, dieses nur in Kombination mit inhalativen Antibiotika oder in Kombination mit inhalativen und intravenösen Antibiotika verwendet wurde. Des Weiteren wurde die alleinige Kombination von inhalativen und intravenösen Antibiotika nicht angewendet. Damit ergeben sich 4 Therapiearme: Inhalativ, intravenös, inhalativ & oral, intravenös & inhalativ & oral (Kombinationstherapie).

<b>Applikations- art</b>	<b>n</b>	<b>männlich/ weiblich</b>	<b>Alter (Jahre) (Bereich)</b>	<b>FEV1% Zu Beginn (Bereich)</b>	<b>FEV1% nach 5 Jahren (Bereich)</b>	<b>FEV1% nach 10 Jahren (Bereich)</b>	<b>LSG% Zu Beginn (Bereich)</b>	<b>LSG% nach 5 Jahren (Bereich)</b>	<b>LSG% nach 10 Jahren (Bereich)</b>
Inhalativ	39	22/17	9,4 (0,3-27,4)	85,8% (46- 125%)	87,0% (34,5- 131%)	79,2% (32,2- 130%)	99,2% (80,4- 122%)	99,9% (81- 122%)	100,1% (78,5- 128%)
Intravenös	25	15/10	6,3 (0,6-22,7)	76,9% (31,3- 147%)	78,2% (17- 133%)	78,8% (11- 138%)	97,1% (78,4- 133%)	97,7% (76- 125,3%)	101,3% (84- 132,7%)
Oral	0	/	/	/	/	/	/	/	/
Intravenös & oral	0	/	/	/	/	/	/	/	/
Inhalativ & oral	6	1/ 5	9,4 (2,7-24,6)	95,9% (77,8- 112%)	93,0% (81,5- 99,4%)	86,4% (80- 91%)	97,4% (87,3- 111%)	101,1% (82,7- 138%)	129,0% (114- 144%)
Inhalativ & intravenös	0	/	/	/	/	/	/	/	/
Intravenös & inhalativ & oral	19	10/ 9	13,4 (3-27,2)	72,7% (28,3- 104%)	66,8% (25,5- 112%)	61,5% (26,2- 99,3%)	105,4% (76,3- 117%)	96,7% (80,2- 118,7)	94,3% (71,4- 114,9)

#### 4.4. Charakterisierung der Kontrollgruppe

##### Definition:

Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monate nach dem erstmaligen Nachweis von *P. aeruginosa* **keine** antibiotische Therapie mit dem Ziel der Eradikation dieses Organismus erhielten, wurden als Kontrollgruppe definiert und analysiert. Die klinische Charakterisierung der Patienten wurde in Tabelle 4 zusammengefasst.

##### Tabelle 4:

##### Charakterisierung der Patienten der Kontrollgruppe

(n)	83
männlich/weiblich	43/40
Mittleres Alter bei <i>P. aeruginosa</i> Erstnachweis (Jahre) (Bereich)	8,13 (0,53-30,14)
Mittleres FEV1% (vom Soll) bei <i>P. aeruginosa</i> Erstnachweis (Bereich)	91,9% (35,4%- 137%)
Mittleres Längensollgewicht (LSG) % bei <i>P. aeruginosa</i> Erstnachweis (Bereich)	97,7% (53,2% -118%)

#### 4.5. Langzeit-Verlauf der Lungenfunktion nach 5 bzw. 10 Jahren im Vergleich der Prüfgruppe mit der Kontrollgruppe

Bereits bei Erstnachweis von *P. aeruginosa* war die FEV1% in der Prüfgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Prüfgruppe: **81,8%**, Kontrollgruppe **91,9%**,  $p < 0,01$ ). Im weiteren Verlauf war die Entwicklung in der Prüfgruppe unterschiedlich von der Entwicklung in der Kontrollgruppe:

Im Laufe der Beobachtungsperiode von zehn Jahren verschlechterte sich die FEV1% in der Prüfgruppe von **81,8%** auf **75,7%**. Diese Verschlechterung ist nicht signifikant ( $p = 0,13$ ). In der Kontrollgruppe hingegen verschlechterte sich die FEV1% im Laufe der zehn Jahre signifikant von **91,9%** auf **82,9%** ( $p = 0,01$ ).

Betrachtet man die Veränderung der FEV1% innerhalb der ersten fünf Jahre nach Nachweis von *P. aeruginosa* in der Prüfgruppe, sieht man, dass der Rückgang von **81,8%** auf **80,7%** nicht signifikant ist ( $p = 0,79$ ).

In der Kontrollgruppe ist bei der Betrachtung der FEV1%, in den ersten fünf Jahren nach Nachweis von *P. aeruginosa*, eine signifikante Reduktion festzustellen. Die Veränderung in der FEV1% von **91,9%** auf **84,5%** ist signifikant ( $p = 0,037$ ).

Der signifikante Unterschied in der FEV1% zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe war nach 10 Jahren nicht mehr nachweisbar.

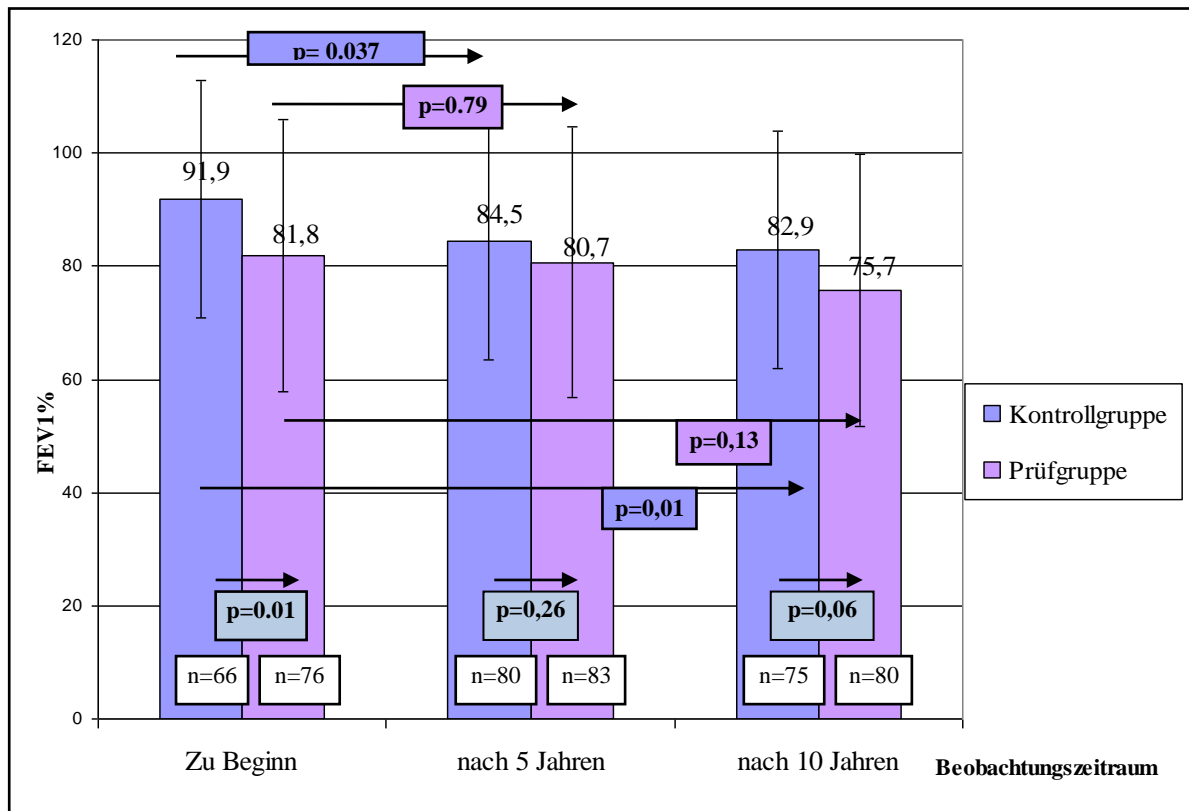
Die Ergebnisse der Entwicklung der FEV1% im Beobachtungszeitraum lassen sich also folgendermaßen zusammenfassen:

1. Bei Patienten der Prüfgruppe zeigt sich nach zehn Jahren eine Verschlechterung der Lungenfunktion, die jedoch **nicht signifikant** ist.
2. Bei Patienten der Kontrollgruppe zeigt sich nach zehn Jahren eine **signifikante** Verschlechterung der Lungenfunktion. Speziell in den ersten fünf Jahren kann eine deutlich **signifikante** Reduktion nachgewiesen werden.
3. Nach 10 Jahren ist der zu Beginn bestehende signifikante Unterschied in der mittleren FEV1% zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe nicht mehr vorhanden.

Abbildung 4 stellt die Langzeitentwicklung graphisch dar.

#### Abbildung 4: Langzeit Verlauf der FEV1% in Kontrollgruppe und Prüfgruppe

Es zeigt sich eine kontinuierliche signifikante Verschlechterung der FEV1% in der Kontrollgruppe, aber annähernd stabile Werte in der Prüfgruppe. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen zu Beobachtungsbeginn (91,9% vs. 81,8%,  $p < 0,01$ ) ist nach zehn Jahren nicht mehr signifikant (82,9% vs. 75,7%,  $p = 0,06$ ).



Legende:

X Achse: Mittlere FEV1% (vom Sollwert)

Y Achse: Zeitpunkte der Lungenfunktionsuntersuchung bezogen auf den Zeitpunkt des erstmaligen Nachweises von *P. aeruginosa*

Blaue Balken: mittlere FEV1% der Kontrollgruppe zu Beginn, nach fünf Jahren und nach zehn Jahren mit Standardabweichung

Lila Balken: mittlere FEV1% der Prüfgruppe zu Beginn, nach fünf Jahren und nach zehn Jahren mit Standardabweichung

Pfeile: Vergleich der durchschnittlichen FEV1% Werte zwischen den bezeichneten Gruppen mit p-Wert.

Weißer Kästchen: Anzahl der Patienten bei denen zum jeweiligen bezeichneten Zeitpunkt eine

Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt wurde. Da einige Patienten zu Beginn der Studie zu jung für eine

Lungenfunktionsuntersuchung waren, konnte nicht bei allen Patienten eine FEV1% gemessen werden. Des

Weiteren war bei einigen Patienten nur eine Lungenfunktionsuntersuchung nach fünf oder zehn Jahren

durchgeführt. Dadurch unterscheidet sich die Anzahl der Patienten bei den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (zu Beginn, nach fünf Jahren und nach zehn Jahren)

#### **4.6. Langzeit Verlauf der FEV1% in den verschiedenen Therapiearmen der Prüfgruppe**

Die mittleren FEV1% (vom Soll) Werte sind für die verschiedenen Therapiearme in Abbildung 4 dargestellt. Die Ergebnisse im Einzelnen folgen nun für jede der Gruppen gesondert (siehe S. 26 Tabelle 3):

##### **4.6.1. Kombinationstherapie**

###### **Definition:**

Patienten der Prüfgruppe, die im ersten Jahr nach dem Nachweis von *P. aeruginosa* mit einer Kombination aus oralem, intravenösem und inhalativem Antibiotikum behandelt wurden. Diese Kombinationsbehandlung wurde bei 19 Patienten durchgeführt.

Diese Gruppe wies zu Beobachtungsbeginn im Vergleich zu den anderen drei Untergruppen mit **72,7%** die geringste durchschnittliche FEV1% auf.

Im Verlauf der weiteren Beobachtung kam es in der Kombinationsgruppe zu einem Abfall der FEV1%, der jedoch nicht signifikant war, mit **66,8%** nach 5 Jahren ( $p=0,49$ ) und **61,7%** nach zehn Jahren ( $p=0,18$ ).

##### **4.6.2. Inhalative Antibiotika-Therapie in Kombination mit oraler Antibiotika-Therapie**

###### **Definition:**

Patienten der Prüfgruppe, die im ersten Jahr nach dem Nachweis von *P. aeruginosa* mit einer Kombination aus oralem und inhalativem Antibiotikum behandelt wurden.

6 Patienten wurden mit dieser Kombination behandelt. Die Patienten hatten zu Beginn eine gute Lungenfunktion mit einer mittleren FEV1% von **95,9%**, die sich nach fünf Jahren auf **93,0%** ( $p=0,28$ ) und nach zehn Jahren auf **86,4%** ( $p=0,16$ ) verschlechterte. Sämtliche Änderungen sind **statistisch nicht signifikant**.

#### 4.6.3. Intravenöse Antibiotika-Therapie

##### Definition:

Patienten der Prüfgruppe, die im ersten Jahr nach dem Nachweis von *P. aeruginosa* mit intravenös verabreichten Antibiotika behandelt wurden. Diese antibiotische intravenöse Therapie wurde als 14 - 21 Tage Eradikationstherapie durchgeführt.

Es zeigte sich, dass die Ausgangs FEV1%, die in dieser Gruppe relativ schlecht bei **76,9%** lag, im Verlauf leicht anstieg und nach fünf Jahren bei **78,2%** ( $p=0,88$ ) bzw. nach zehn Jahren bei **78,8%** ( $p=0,84$ ) lag. Diese Verbesserung der FEV1% war aber **nicht signifikant**.

#### 4.6.4. Inhalative Antibiotika-Therapie

##### Definition:

Patienten der Prüfgruppe, die im ersten Jahr nach dem Nachweis von *P. aeruginosa* mit einem inhalativ verabreichten Antibiotika behandelt wurden.

Diese Untergruppe der antibiotisch behandelten CF Patienten ist die größte Gruppe der Patienten, die mit einer Eradikationstherapie behandelt wurde.

Bei 36 Patienten konnte nach fünf und zehn Jahren eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden. Die Patienten dieser Gruppe wurden mit einer 6- bis 12- wöchigen Inhalationstherapie im ersten Jahr nach dem Erstnachweis von *P. aeruginosa* behandelt. Dabei ergab sich bei der Lungenfunktionsuntersuchung ein Startmittelwert der FEV1% von **85,8%** der sich nach fünf Jahren leicht verbesserte auf **87,0%** ( $p=0,80$ ) und nach 10 Jahren auf **79,2%** ( $p=0,21$ ) abfiel. Die Änderungen waren **nicht signifikant**.

#### 4.6.5. Zusammenfassung und Vergleich der Untergruppen

Alle Beobachtungen und Vergleiche der Untergruppen von Patienten, die mit einer Eradikationstherapie behandelt wurden, ergaben **keine signifikanten** oder tendenziellen Vorteile der einzelnen Behandlungsmethoden.

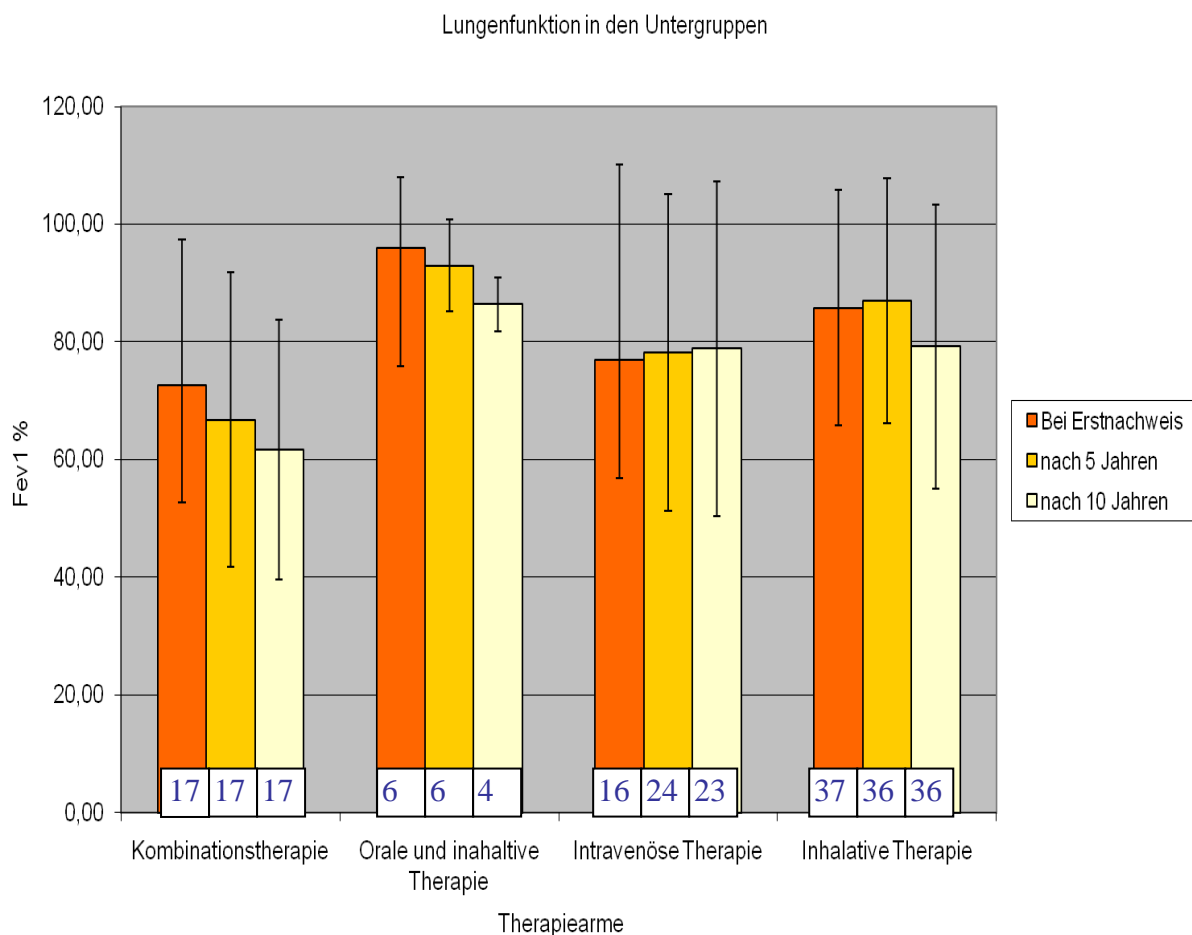
Dennoch zeigten die Gruppen folgende grafische Merkmale und Auffälligkeiten:

1. Die Patienten mit schlechtem Start FEV1% wurden intravenös behandelt während die Patienten mit relativ hoher FEV1% inhalativ behandelt wurden.
2. Alle Therapiegruppen blieben bezüglich ihrer FEV1% relativ stabil und verbesserten oder verschlechterten sich nicht signifikant im Vergleich zueinander.

#### Abbildung 5:

#### Veränderung der FEV1% in den 4 verschiedenen Therapiearmen

Keine signifikanten Änderungen der FEV1% Werte während des Beobachtungszeitraumes innerhalb der vier Therapieuntergruppen. Patienten mit schlechter FEV1% zu Beginn wurden häufiger intravenös behandelt (in folgenden 2 Untergruppen: Kombinationstherapie und intravenöse Therapie).



#### Legende:

Rote Säulen: FEV1% zum Zeitpunkt der Eradikationstherapie, Standardabweichungen  
 Orange Säulen: FEV1% 5 Jahre nach Eradikationstherapie, Standardabweichungen  
 Gelbe Säulen: FEV1% 10 Jahre nach Eradikationstherapie, Standardabweichungen  
 Zahlen in den Säulen: Anzahl der Patienten bei denen zum Erhebungszeitpunkt eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt wurde.



#### 4.7. Langzeit-Verlauf des Längensollgewichts (LSG) % nach 5 bzw. 10 Jahren im Vergleich der Prüfgruppe mit der Kontrollgruppe

##### 4.7.1. Vergleich der Prüfgruppe mit der Kontrollgruppe

- In der **Prüfgruppe** konnte zum Zeitpunkt des Nachweises von *P. aeruginosa* bei 82 Patienten das LSG% ermittelt werden. Der hier errechnete durchschnittliche Mittelwert des LSG% lag bei **97,1%**. Bei einem Patienten wurden zum Erhebungszeitpunkt keine Daten bezüglich Gewicht und Größe dokumentiert.
- Bei 83 Patienten in der **Kontrollgruppe** konnte beim Nachweis von *P. aeruginosa* ein durchschnittliches Längensollgewicht von **97,7%** gemessen werden. Bei 6 Patienten wurden zum Erhebungszeitpunkt keine Daten bezüglich Gewicht und Größe dokumentiert.

##### Beobachtung zu **Beginn**:

Das Längensollgewicht war in der Prüfgruppe und in der Kontrollgruppe gleich (97,1% vs. 97,7%,  $p=0,7$ ), der Unterschied war **nicht signifikant**.

##### Nach **fünf** Jahren:

- In der **Prüfgruppe**, gab es eine Steigerung des LSG% von **97,1%** auf **98,3%** (bei der Beobachtung von 81 Patienten); dies ist statistisch **keine signifikante** Änderung.
- In der **Kontrollgruppe** stieg das LSG% von **97,7%** auf **99,9%** (hierbei wurden 80 Patienten betrachtet); diese Änderung war ebenfalls **nicht signifikant**.

##### **Zehn** Jahre nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* zeigt sich folgendes Schlussresultat:

- In der **Prüfgruppe** findet sich eine Steigerung des LSG% von **97,1%** (Ausgangswert) auf **100,1%** (nach zehn Jahren bei 63 Patienten). Auch hier blieb das LSG% stabil und die Änderung war **nicht signifikant**.
- In der **Kontrollgruppe** findet sich ein Anstieg des LSG% von **97,7%** (Ausgangswert) auf **101,9%** (nach zehn Jahren bei 73 Patienten). Diese Änderung ist ebenfalls **nicht signifikant**.

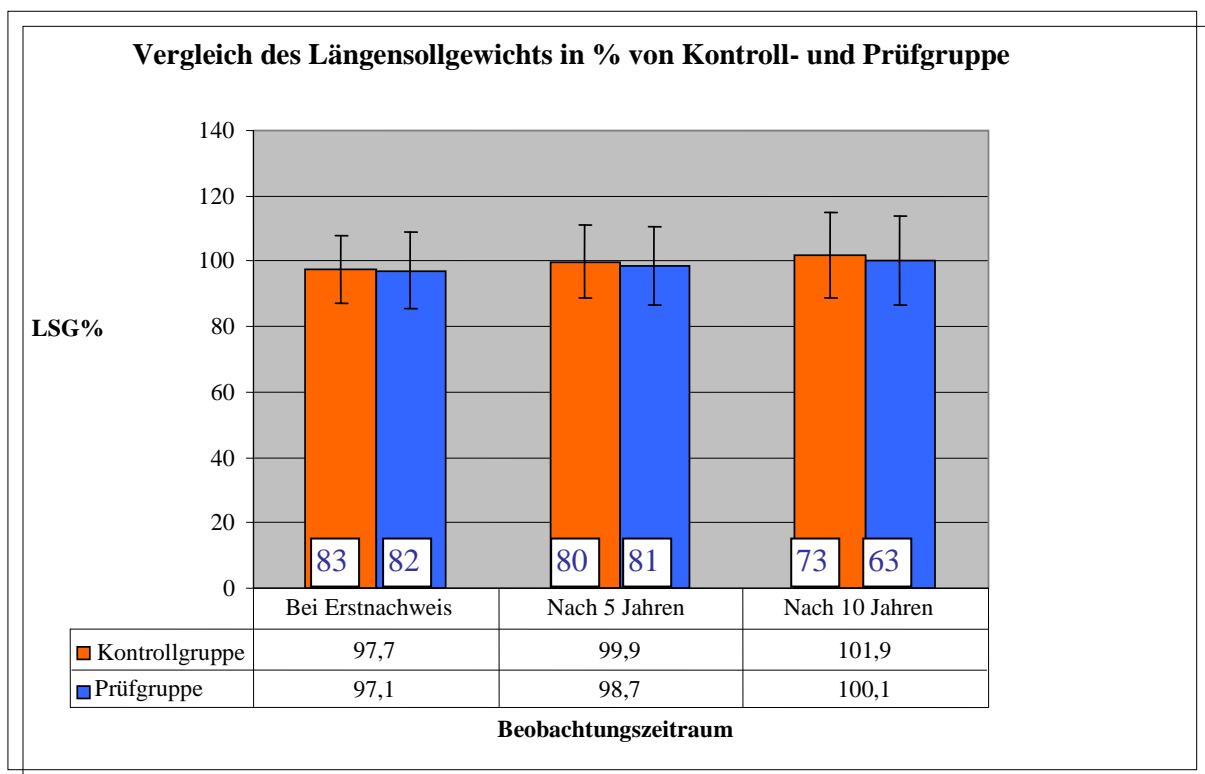
##### 4.7.2. Zusammenfassung

Zwischen Kontrollgruppe und Prüfgruppe fand sich weder zu Beobachtungsbeginn noch im Verlauf von zehn Jahren ein Unterschied bezüglich des Ernährungszustandes.

### Abbildung 6:

### Längensollgewicht (LSG) % nach 5 und 10 Jahren in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Prüfgruppe

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes finden sich keine signifikanten Unterschiede des LSG% zwischen Kontrollgruppe und Prüfgruppe.



#### Legende:

Orange Säulen: Längensollgewicht in % in der Kontrollgruppe mit Standardabweichung

Blaue Säulen: Längensollgewicht in % in der Prüfgruppe mit Standardabweichung

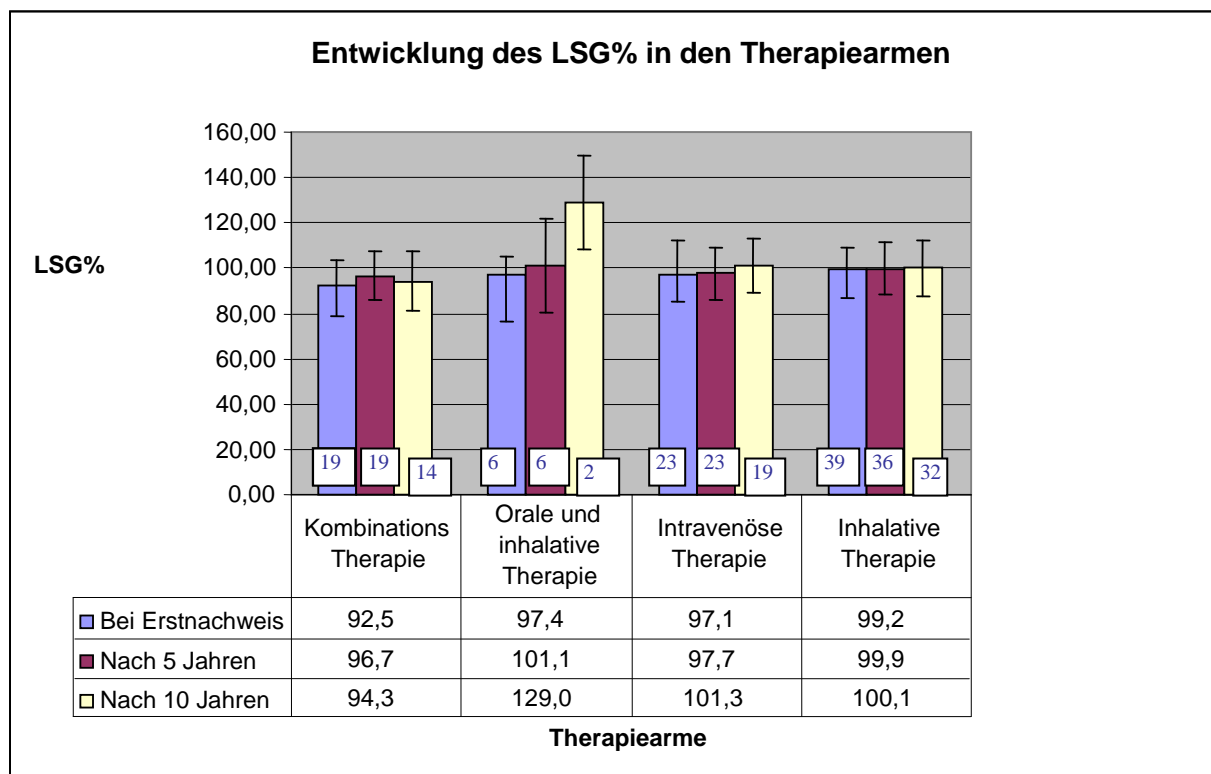
Zahlen unter den Säulen: Angabe der exakten Prozentzahl

Zahlen in den Kästchen in den Säulen: Anzahl der untersuchten Patienten bei denen das LSG % errechnet wurde.

## Abbildung 7:

### Längensollgewicht (LSG) % nach 5 und 10 Jahren in den vier Therapiearmen

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes finden sich keine signifikanten Unterschiede des LSG% innerhalb der vier Untergruppen.



#### Legende:

y-Achse: Längensollgewicht %

x-Achse : Einteilung in die verschiedenen Therapiearme

Unterhalb der x-Achse Tabelle mit Angaben des Längensollgewichts bei jeweiligen Therapiearmen und zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten

Blaue Säulen: Längensollgewicht % bei Erstnachweis von *P. aeruginosa* in den verschiedenen Therapiearmen, Standardabweichungen

Rote Säulen: Längensollgewicht % fünf Jahre nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* in den verschiedenen Therapiearmen, Standardabweichungen

Gelbe Säulen: Längensollgewicht % zehn Jahre nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* in den verschiedenen Therapiearmen, Standardabweichungen

Weißer Kästen: Anzahl der Patienten bei denen das Längensollgewicht zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt errechnet wurde

#### **4.8. Vergleich der Besiedelung mit *P. aeruginosa* im Beobachtungszeitraum von zehn Jahren in Prüfgruppe und Kontrollgruppe**

##### **4.8.1 Anzahl der positiven *P. aeruginosa* Nachweise im Verlauf von zehn Jahren**

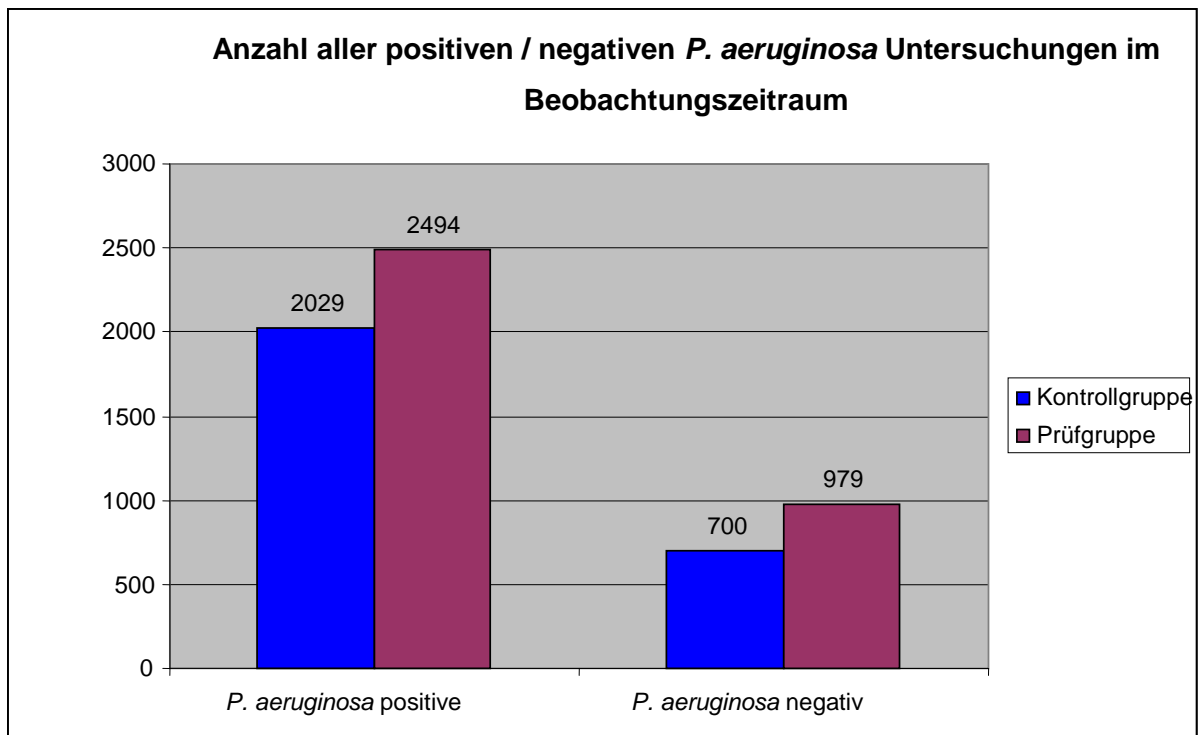
Um zu beurteilen, ob die Eradikationstherapie die Häufigkeit von *P. aeruginosa* Nachweisen im Untersuchungszeitraum von zehn Jahren beeinflusst hat, wurden alle mikrobiologischen Untersuchungen der Patienten aus den beiden Gruppen aus diesem Zeitraum verglichen (n=6204).

- Aus der **Kontrollgruppe** (83 Patienten) standen 2729 Proben zur Verfügung, davon waren **27,2% *P. aeruginosa* negativ** und **71,8 % *P. aeruginosa* positiv**.
- Aus der **Prüfgruppe** (89 Patienten) standen 3473 Proben zur Verfügung, davon waren **25,7% *P. aeruginosa* negativ** und **74,3 % *P. aeruginosa* positiv**.
- Damit ist der Unterschied bezüglich der positiven *P. aeruginosa* Proben zwischen Kontrollgruppe und Prüfgruppe **nicht signifikant** (p= 0,85).

### Abbildung 8:

**Zahl aller mikrobiologischen Proben über zehn Jahre (n= 6202), die für *P. aeruginosa* positiv oder negativ waren, unterschieden in Prüfgruppe und Kontrollgruppe**

Trotz initialer antibiotischer Behandlung der Prüfgruppe unterscheidet sich die relative Häufigkeit von *P. aeruginosa* zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe über die gesamte Beobachtungsdauer gesehen nicht ( $p=0,85$ ).



#### Legende:

y-Achse: Anzahl der mikrobiologischen Untersuchungen (Sputum/Rachenabstriche)

x-Achse: Einteilung nach Art des mikrobiologischen Befundes in *P. aeruginosa* positive bzw. negative Proben.

Blaue Säulen und Zahl über den blauen Säulen: Anzahl der mikrobiologischen Proben in denen *P. aeruginosa* im Zeitraum von zehn Jahren nach Erstdiagnose von *P. aeruginosa* in der Kontrollgruppe nachgewiesen / nicht nachgewiesen wurde

Rote Säulen und Zahl über den roten Säulen: Anzahl der mikrobiologischen Proben in denen *P. aeruginosa* im Zeitraum von zehn Jahren nach Erstdiagnose von *P. aeruginosa* in der Prüfgruppe nachgewiesen / nicht nachgewiesen wurde

#### **4.8.2. Anzahl der positiven *P. aeruginosa* Nachweise zum Ende des Beobachtungszeitraums von zehn Jahren**

Nach zehn Jahren waren in der **Prüfgruppe** 62 Patienten *P. aeruginosa* positiv (**69,7%**), 26 Patienten waren *P. aeruginosa* frei (**29,2%**), bei einem Patienten stand kein mikrobiologisches Ergebnis zur Verfügung.

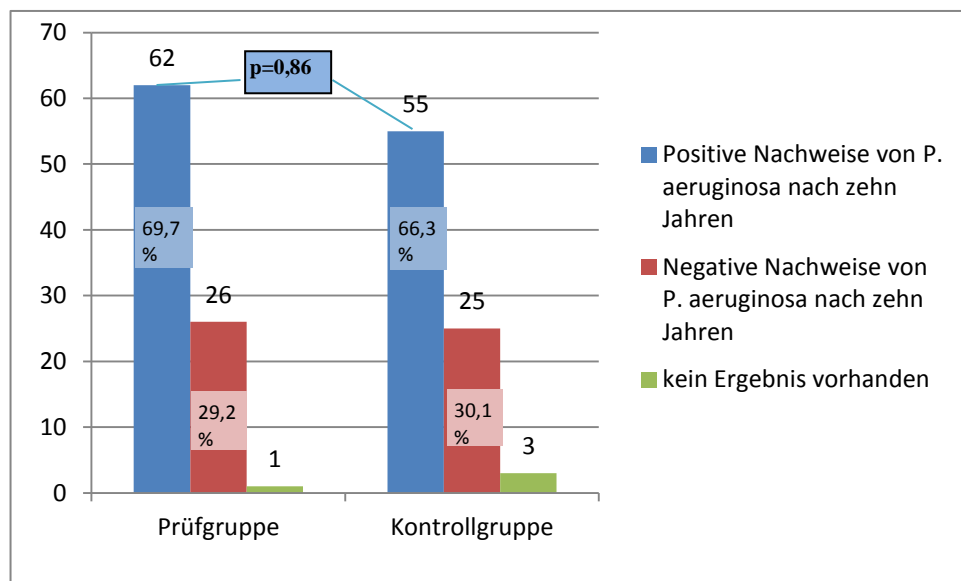
Nach zehn Jahren waren in der **Kontrollgruppe** 55 Patienten *P. aeruginosa* positiv (**66,3%**), 25 Patienten waren *P. aeruginosa* frei (**30,1%**). Bei 3 Patienten stand kein mikrobiologisches Ergebnis zu Verfügung.

Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Prüfgruppe ( $p=0,86$ ) (siehe Abbildung 9).

### Abbildung 9:

#### Vergleich der *P. aeruginosa* positiven Patienten in der Prüfgruppe und Kontrollgruppe nach 10 Jahren

Nach 10 Jahren Beobachtung besteht zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit von *P. aeruginosa* positiven Patienten.



#### Legende:

x Achse: Anzahl an Patienten

Y Achse: Einteilung in die untersuchten Gruppen

Blaue Balken und Zahl über dem Balken: Anzahl Patienten deren Sputum/Rachenabstriche zehn Jahre nach Eradikationstherapie mikrobiologisch untersucht wurden und bei denen **eine** Besiedelung mit *P. aeruginosa* festgestellt wurde

Roter Balken und Zahl über dem Balken: Anzahl Patienten deren Sputum/Rachenabstriche zehn Jahre nach Eradikationstherapie mikrobiologisch untersucht wurden und bei denen **keine** Besiedelung mit *P. aeruginosa* festgestellt wurde

Grüner Kasten: Anzahl der Patienten bei denen zehn Jahre nach Eradikationstherapie kein Ergebnis in den Akten gefunden wurde

Hellblaue und hellrote Kästen in den blauen und roten Balken: Prozentanteil in der gesamten Gruppe

Blauer kleiner Kasten über der Mitte beider Gruppen: p-Wert zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe

#### 4.9. Der Vergleich von kumulativer intravenöser Therapie in den beiden Gruppen

Ein Großteil der Patienten, die anfänglich nicht mit einer antibiotischen Eradikationstherapie behandelt wurden, wurde später trotzdem mit intravenösen Antibiotika behandelt (Patienten der Kontrollgruppe). Ebenso wurden Patienten die anfänglich mit einer Eradikationstherapie behandelt wurden, später weiterhin mit intravenösen Antibiotika behandelt (Patienten der Prüfgruppe).

- Um einen Vergleich zwischen der Anzahl der Behandlungen festzustellen wurden alle intravenösen antibiotischen Therapieblöcke ein Jahr nach Erstnachweis von *P. aeruginosa*, nach fünf Jahren bzw. nach 10 Jahren zusammengezählt, und die Prüfgruppe mit der Kontrollgruppe verglichen.

In der Prüfgruppe wurden innerhalb von 10 Jahren 257 intravenöse antibiotische Therapieblöcke eingesetzt und damit 139 mehr als in der Kontrollgruppe, in der 118 intravenöse antibiotische Therapieblöcke eingesetzt wurden ( $p < 0,001$ ).

Aus Abbildung 10 ist zu erkennen, dass sowohl in den ersten 5 Jahren nach Eradikationstherapie als auch in den Jahren 6 - 10 nach Eradikationstherapie ca. doppelt so viele Therapieblöcke in der Prüfgruppe verwendet wurden wie in der Kontrollgruppe. Die Anzahl der intravenösen antibiotischen Therapieblöcke konnte als einziger genau messbarer Ausdruck der antibiotischen Therapielast gut untersucht werden. Alle der intravenösen antibiotischen Therapieblöcke waren sowohl in den Akten der Patienten genau aufgelistet als auch in den Bestellungsunterlagen der Apotheke aufzufinden. Bei der Form der intravenösen Verabreichung muss außerdem von nahezu 100% Compliance der Patienten ausgegangen werden.

Ergebnisse:

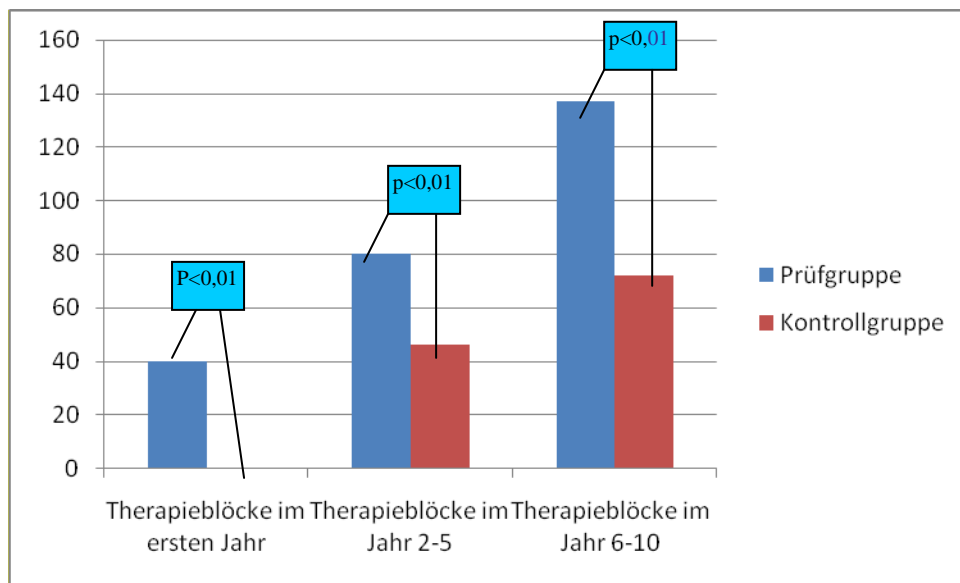
- Die Therapielast in der Prüfgruppe war während der Beobachtungszeit von 10 Jahren deutlich höher als in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 10).
- Trotz höherer Therapielast war in der Prüfgruppe keine signifikante *P. aeruginosa* Eradikation gegenüber der Kontrollgruppe nach zehn Jahren sichtbar (siehe Abbildung 9).



### Abbildung 10:

**Vergleich der Anzahl der verabreichten intravenösen antibiotischen Therapieblöcke nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* in den beiden Gruppen im ersten Jahr, in den Jahren 2 bis 5 und in den Jahren 6 bis 10**

Die Therapielast ist in der Prüfgruppe nach einem Jahr, nach 5 Jahren und nach 10 Jahren nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* **signifikant** höher als in der Kontrollgruppe.



*Legende :*

*X-Achse: Anzahl der Therapieblöcke*

*Y- Achse : zeitliche Einteilung, wann ein Therapieblock gegeben wurde*

*Blaue Balken: Anzahl an Therapieblöcken in der Prüfgruppe*

*Roter Balken: Anzahl an Therapieblöcken in der Kontrollgruppe*

*Blaue kleine Kästen über der Mitte beider Gruppen: p-Wert zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe*

## **5. Diskussion**

### **5.1. Kernaussage und Zusammenfassung der Ergebnisse**

Im Langzeitverlauf ist die Lungenfunktion der CF Patienten stabiler, wenn bei Erstnachweis von *P. aeruginosa* eine initiale antibiotische Therapie mit dem Ziel der Eradikation dieses Organismus durchgeführt wird. Dies zeigt sich in einem signifikanten Unterschied im Verlauf der Lungenfunktion (FEV1%) zwischen den initial antibiotisch behandelten Patienten der Prüfgruppe und den nicht behandelten Patienten der Kontrollgruppe. Eine Auswirkung der initialen Eradikationstherapie auf Größe, Gewicht und *P. aeruginosa* Besiedelung konnte in der Langzeitbeobachtung allerdings nicht festgestellt werden. Welche Art der antibiotischen Therapie im Einzelnen gewählt wurde, hatte keine signifikanten Unterschiede zur Folge.

Mit dieser retrospektiven Langzeitstudie kann die Behandlungsstrategie, wie sie auch in der aktuellen Literatur anhand von prospektiven Kurzzeitstudien postuliert wird, bestätigt werden (29, 30, 35, 46-51). Einheitliches Problem dieser Studien war es, dass als Erfolgsparameter die erfolgreiche Eradikation von *P. aeruginosa* benutzt wurde, um den Erfolg der initialen antibiotischen Therapie zu belegen. Für die Beurteilung ist aber ein anderer Surrogatparameter, nämlich die Lungenfunktion im Langzeitverlauf für die Patienten von klinisch entscheidenderer Bedeutung, wie sie in unserer Studie verwendet wurde. Dieser wichtigste Parameter war daher nur in dem von uns gewählten retrospektiven Studiendesign im Langzeitverlauf beurteilbar.

### **5.2. Studienart und Studienkollektiv**

In dieser retrospektiven Längsschnittstudie wurden alle Patienten, die im Archiv des Dr. von Haunerschen Kinderspitals mit der Diagnose CF aktenkundig waren, untersucht. Im Gegensatz zu einer prospektiven Studie weist eine retrospektive Studie den Nachteil von möglicherweise unvollständigen und fehlerhaften Daten auf (52). Außerdem sind eine Randomisierung, das Erstellen einer Placebogruppe und „Doppelblindheit“ aufgrund des retrospektiven Profils dieser Studie nicht möglich.

Gegenüber einer prospektiven Studie liegt aber der Vorteil eines retrospektiven Designs darin, dass kostengünstig ein relativ großes Patientenkollektiv über einen langen Zeitraum

beobachtet werden kann. Gerade eine solche Langzeitbeobachtung ist bei einer chronischen Erkrankung wie der CF aber nahezu unmöglich, da solche Studien über mehrere Jahrzehnte durchgeführt werden müssten und immer wieder an neue Behandlungsrichtlinien angepasst werden müssten. Daher lässt sich eine rein prospektive Studie über einen sehr langen Zeitraum wie in unserem Fall von 10 Jahren nicht durchführen. Die Randomisierung von CF Patienten bei erstmaligem Nachweis von *P. aeruginosa* in eine therapierte Prüfgruppe und eine nicht therapierte Kontrollgruppe wäre heute aufgrund der begründeten Therapierichtlinien und Erfahrungen ethisch nicht mehr vertretbar. Daher gab es keine andere Möglichkeit als über eine retrospektive Studie, eine Prüfgruppe und eine Kontrollgruppe zu vergleichen. Zum damaligen Zeitpunkt war eine *P. aeruginosa* initiale Eradikationstherapie noch nicht in Leitlinien festgeschrieben und es wurden daher, wie gezeigt, nur ein Teil der Patienten mit einer initialen antibiotischen Therapie direkt nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* behandelt.

Um komplettierende Daten zu erhalten ist es aber nötig, auch in anderen großen Zentren ähnliche retrospektive Analysen durchzuführen.

### **5.3. Antibiotische Eradikationstherapie gegen *P. aeruginosa***

Als Eradikationstherapie wurde die antibiotische Therapie definiert, die in den ersten 12 Monaten nach Erstnachweis von *P. aeruginosa* initiiert wurde. Aufgrund der biologischen Eigenschaften von *P. aeruginosa* ist die Möglichkeit einer kompletten Eradikation nur in der Frühphase der Besiedelung möglich. Es wurden 12 Monate gewählt, um eine klare Abgrenzung zur späteren antibiotischen Therapie zu erreichen (siehe dazu Seite 9) (53, 54). Eine andere, neuere Möglichkeit die Besiedelung mit *P. aeruginosa* frühzeitig zu diagnostizieren, die Bestimmung von Serum-Antikörpern gegen diesen Keim, stand zu Beginn des Beobachtungszeitraumes (Beginn in den 80iger Jahren) für den Nachweis von *P. aeruginosa* bei CF Patienten der CF Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals noch nicht zu Verfügung (55, 56).

### **5.4. Kumulative intravenöse Therapie**

Die höchste Therapielast entfällt bei der antibiotischen Behandlung auf intravenöse Therapieblöcke. Sie ist deutlich höher als bei einer inhalativen oder oralen Behandlung.

Während die Applikation von inhalativer oder oraler Behandlung stark von der Compliance des Patienten abhängt, kann bei einer ambulant oder insbesondere bei einer stationär verabreichten intravenösen Behandlung mit sehr hoher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass der Patient diese erhalten hat. Daher wurden die intravenösen Therapieblöcke als Maß für die antibiotische Therapielast gewählt.

Es zeigte sich, dass in der Prüfgruppe während der Langzeitbeobachtung signifikant mehr intravenöse Therapieblöcke verwendet wurden, als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe verschlechterte sich die FEV1% signifikant, während die FEV1% in der Prüfgruppe relativ stabil blieb. Dieser Effekt könnte allein im Zusammenhang mit der initialen Eradikationstherapie stehen, es ist jedoch auch möglich, dass die Kombination von initialer antibiotischer Behandlung und der signifikant höheren kumulativen Therapie in der Folge in der Prüfgruppe für diesen Vorteil bei der Behandlung von CF Patienten ausschlaggebend war.

Die Gründe, ob eine initiale Eradikationstherapie durchgeführt wurde oder nicht und wenn eine solche Therapie durchgeführt wurde, welche Art der Therapie zur Anwendung kam, ist aufgrund des Studiendesigns (retrospektiv, nicht randomisiert) nicht evaluierbar. Daher ist es möglich, dass Patienten in grundsätzlich schlechterem Gesundheitszustand eher antibiotisch behandelt wurden und somit auch bereits zu Beginn der Beobachtung eine niedrigere FEV1% aufwiesen. Die beiden Patientengruppen (Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe) unterscheiden sich daher auch hinsichtlich ihrer Merkmale zu Beobachtungsbeginn wie der mittleren FEV1% und sind diesbezüglich nicht vergleichbar.

Deutlich wird in dieser Arbeit aber, dass eine initiale Eradikationstherapie, verbunden mit vermehrter kumulativer nachfolgender intravenöser antibiotischer Therapie (Prüfgruppe), den Abfall der FEV1% verringert im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne initiale Eradikationstherapie und mit weniger kumulativer nachfolgender intravenöser antibiotischer Therapie. Bei Patienten der Kontrollgruppe, die zu Beobachtungsbeginn einen besseren klinischen Allgemeinzustand aufwiesen, verschlechterte sich die Lungenfunktion ohne initiale Eradikationsbehandlung und erreichte nach 10 Jahren das Niveau der Prüfgruppe. Aus den Ergebnissen wird somit klar, dass eine initiale Eradikationsbehandlung verbunden mit einer höheren kumulativen intravenösen antibiotischen Behandlung die mittlere FEV1% und damit den klinischen Zustand der Patienten stabilisiert.

Ein ähnlicher Effekt wird auch in der Studie von Hansen, in der 146 Patienten über 15 Jahre mit Colistin und Ciprofloxacin intermittierend behandelt wurden, um eine Besiedelung mit

*P. aeruginosa* zu verhindern, angedeutet. In dieser Studie wird gezeigt, dass bei intermittierender antibiotischer Behandlung bei 80% der Patienten *P. aeruginosa* freie Intervalle nachgewiesen werden konnten. Es wird postuliert, dass diese eine chronische Besiedelung verzögern, wenn nicht sogar verhindern können (57).

### **5.5. Surrogatparameter FEV1% und LSG%**

Wie in der Fragestellung beschrieben, war der primär untersuchte Zustandsparameter dieser Studie nicht die Eradikation von *P. aeruginosa* nach initialer Eradikationstherapie, sondern Ziel war es im Langzeitverlauf festzustellen, wie Patienten sich entwickeln und in wie weit sie von einer Eradikationstherapie profitieren. Um dies möglichst objektiv zu bewerten wurden die Lungenfunktion, Gedeih- und Ernährungszustand als Surrogatparameter gewählt.

- Die FEV1% wurde zu diesem Zweck schon in anderen Studien bei Patienten mit chronischen Lungenkrankungen und chronischer bakterieller Besiedelung verwendet (58, 59).

Die Lungenfunktionsuntersuchung und damit die FEV1% weist aufgrund möglicher ungenügender Mitarbeit des Patienten, speziell bei kleinen Kindern möglicherweise Messungenauigkeiten auf (60). Dennoch wird die FEV1% von vielen CF Zentren seit Jahrzehnten als verlässlicher Surrogatparameter für die Kontrolle von CF Patienten benutzt (36, 61-64). Die FEV1% ist der einzige Lungenfunktionsparameter, der bei der Beurteilung des Zustands von CF Patienten in klinischen Studien zur Lungenfunktion von der EMEA (European Medicines Agency) und der FDA (US Food and Drug Administration) anerkannt wird. Es ist der einzig bekannte Surrogatparameter der Lungenfunktion, bei der es einen nachgewiesenen Zusammenhang mit Überlebenswahrscheinlichkeit gibt. Daher wird sie als Endpunkt in vielen klinischen Studien gewählt (65). Die FEV1% wurde daher auch bei großen Medikament-Zulassungsstudien (inhalatives Tobramycin (66) und Pulmozyme (67)) sowie in anderen wichtigen Studien wie z.B. bei der Beurteilung der Inhalation hypertoner Salzlösungen gewählt (68). Des weiteren ist die FEV1% der Parameter, der bei CF am besten untersucht ist und in einer standardisierten Spirometrie am besten mit der Mortalität der Cf Patienten korreliert (69). Hier wurde der Abfall der FEV1% innerhalb von 10 Jahren gewählt.

- Das LSG wurde ausgewählt, um das Wachstum und den Ernährungszustand der Patienten zu dokumentieren und bei einer Verschlechterung des klinischen Zustandes mögliche Gedeihstörungen zu erkennen. Dieser Parameter wird auch in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (70-74). Es ergaben sich in unserer Studie aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren allerdings Limitationen bei der LSG-Methode bei Benutzung der Perzentilen nach Prader, da diese nach dem 18. Lebensjahr enden. Um LSG Werte zum Beobachtungsbeginn mit LSG Werten nach 5 und 10 Jahren vergleichen zu können, wurden bei Patienten, die über 18 Jahre alt waren, die Normwerte der 18 jährigen zur Berechnung des LSG zu Grunde gelegt. Da das Alter der Patienten bei Erstdiagnose von *P. aeruginosa* im Durchschnitt bei 8 bis 9 Jahren lag, waren die meisten Patienten nach dem 10 Jahren Studienzeitraum älter als 18 Jahre und damit ausgewachsen. Eine Bewertung des Ernährungszustandes anhand der LSG Methode hat in diesem Alter somit eine etwas eingeschränkte Aussagekraft.

In dieser Studie gelang es nicht, einen signifikanten Unterschied in den untersuchten Gruppen in der körperlichen Entwicklung mittels des LSG im Langzeitverlauf aufzuzeigen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Studie war das LSG der anerkannte Surrogatparameter, um den Ernährungszustand bei Kindern zu beurteilen. Möglicherweise werden in Zukunft genauere Messungen über Body-Mass-Index (BMI) Kurven möglich, die in einer Studie von Kromeyer-Haushild mit guten Ergebnissen untersucht wurden (45, 75-77)

## **5.6. *P. aeruginosa* Erstdiagnose**

Durch eine Bronchiallavage (BAL) ist *P. aeruginosa* am sensitivsten nachzuweisen. Aufgrund der hohen Invasivität der Prozedur und der notwendigen Häufigkeit der gewünschten mikrobiologischen Untersuchungen (alle 3 Monate), ist diese Art des *P. aeruginosa* Nachweises im klinischen Alltag speziell bei Kindern nicht durchführbar. Sputumproben sind eine weitere sensitive Methode, um *P. aeruginosa* nachzuweisen, verbunden allerdings mit der Gefahr falsch negativer Ergebnisse. Die meisten der kindlichen CF Patienten können aber kein Sputum abhusten, so dass in diesen Fällen auf tiefe Rachenabstriche nach vorherigem Husten zurückgegriffen werden muss. Rachenabstrich und Sputumproben waren im Untersuchungszeitraum, aufgrund der Routine in klinischen

ambulanten Untersuchungen, die einzigen Möglichkeiten *P. aeruginosa* nachzuweisen. Die Möglichkeit der Fehlerhaftigkeit dieser Untersuchungsmethoden wird auch in anderen Studien kontrovers diskutiert, dennoch wird auch klargestellt, dass eine andere praktische Durchführung nicht realistisch ist (46, 56, 78-81).

### **5.7. Unterschied der FEV1% bei Patienten der Prüfgruppe und bei Patienten der Kontrollgruppe nach 5 und 10 Jahren**

Bei Patienten, die keine initiale Eradikationstherapie erhielten (Kontrollgruppe), verschlechterte sich die Lungenfunktion im Zeitraum von 10 Jahren signifikant, während in der Prüfgruppe die Lungenfunktion stabil blieb ( $p < 0,01$ ). Dies bestätigt zum Teil die Schlussfolgerung prospektiver Studien (21, 25, 29-31, 48-50, 82-86), in denen eine initiale Eradikationstherapie gefordert wird. So behandelte Moller in einer prospektiven Studie 57 CF Patienten, mit nachgewiesenen *P. aeruginosa*, mit einer antibiotischen Eradikationstherapie. Danach wurde *P. aeruginosa* bei 55% der Patienten nicht mehr nachgewiesen und eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion nach der antibiotischen Behandlung beobachtet. Weitere Untersuchungen hinsichtlich des Langzeitverlaufs der Lungenfunktion und der *P. aeruginosa* Besiedelung wurden aber nicht vorgenommen.

Bei unserer Studie wurden im weiteren Verlauf aufgrund klinischer Symptome immer wieder intravenöse Therapieblöcke, unabhängig von *P. aeruginosa* Nachweisen nötig. Somit wurden in beiden Gruppen Veränderungen der FEV1% auch unabhängig von der initialen Eradikationstherapie hervorgerufen. Hierbei ist zu bemerken, dass die Prüfgruppe zu Beginn der Studie eine signifikante schlechtere FEV1% als die Kontrollgruppe hatte. Daher besteht die Möglichkeit, dass die Prüfgruppe nur aufgrund der schlechteren FEV1% zu Beginn häufiger und öfter als die Kontrollgruppe behandelt wurde.

Aus diesem Grund wurde auch die kumulative intravenöse Therapielast in beiden Gruppen betrachtet. Diese zeigte einen signifikant höheren Antibiotikaverbrauch in der Prüfgruppe. Somit konnte in dieser Studie nicht eindeutig nachgewiesen werden, dass eine initiale Eradikationstherapie allein eine Verschlechterung der FEV1% über einen langen Zeitraum verhindert, oder ob eine fortwährende antibiotische Behandlung für die Stabilität der FEV1% in der Prüfgruppe verantwortlich ist. Diese Studie bestätigt aber, dass sich die Lungenfunktion, und damit auch der Gesundheitszustand, der Patienten nach zehn Jahren mit

einer Kombination aus initialer antibiotischer Eradikationstherapie und intensiven antibiotischen Therapieblöcken im Verlauf der Erkrankung nicht wesentlich verschlechterte. Aufgrund des biologischen Profils von *P. aeruginosa* (siehe Einleitung) scheint ein antibiotisches Eingreifen vor der Umwandlung in einen mucoiden Keim besonders effektiv zu sein und es deuten verschiedene prospektive Studien daraufhin, dass speziell die initiale Eradikationstherapie eine wichtige Rolle spielt (21, 25, 29-31, 48-50, 82-86). Im Gegensatz dazu zeigt unsere Studie aber auch, dass das Ziel, *P. aeruginosa* initial komplett zu eradizieren, eine geringere Rolle spielt, als Patienten mit chronischer *P. aeruginosa* Besiedelung intensiv und über einen langen Zeitraum antibiotisch zu behandeln, um einen Abfall der FEV1% zu verhindern.

### **5.8. Vergleich der *P. aeruginosa* Besiedelung**

Hierbei wurden alle positiven und negativen *P. aeruginosa* mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse in der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe während des 10 jährigen Beobachtungszeitraumes analysiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit positiver mikrobiologischer Proben zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe. In dänischen CF Zentren wurden seit 1989 durch die Eradikationstherapie vollständige *P. aeruginosa* Eradikationen in den Studiengruppen erreicht (57, 85). Dabei wurde die FEV1% allerdings nicht im Langzeitverlauf untersucht. Dies zeigte, dass durch eine Eradikationstherapie, kombiniert mit einer langandauernden Folge-Antibiotikatherapie ein kompletter Eradikationserfolg möglich ist.

In dieser retrospektiven Studie konnte nun bewiesen werden, dass auch, falls die Eradikation nicht gelingt, eine Eradikationstherapie kombiniert mit einer langandauernden Folge-Antibiotikatherapie eine Stabilisierung der FEV1% im Langzeitverlauf zur Folge hat. Durch eine intensive und langandauernde Antibiotikatherapie wird zwar oft keine *P. aeruginosa* Eradikation erreicht, es kann aber eine Verschlechterung der Lungenfunktion gemindert werden und damit eine Stabilisierung des klinischen Allgemeinzustandes der CF Patienten effektiv erzielt werden.



## 6. Zusammenfassung

In den bisherigen prospektiven Studien mit geringer Patientenzahl wurde davon ausgegangen, dass über die Analyse des Surrogatparameters „Eradikation von *P. aeruginosa*“ eine Verbesserung des Allgemeinzustandes der CF Patienten beschrieben werden kann. So ist aus dänischen Zentren eine Totaleradikation mit intensiver antibiotischer Therapie berichtet worden (57, 85).

In der hier durchgeführten retrospektiven Studie am Dr. von Haunerschen Kinderspital konnte trotz intensiven Antibiotika Einsatzes ein totaler Eradikationserfolg in der Prüfgruppe nicht festgestellt werden. Dennoch zeigt diese Studie, dass eine Verschlechterung der FEV1%, durch den Einsatz einer Eradikationstherapie und intensiver antibiotischer Therapie im Verlauf vermindert wird, auch wenn *P. aeruginosa* nicht eradiziert werden kann. Unsere Studie zeigt, dass bei Patienten mit einem positiven *P. aeruginosa* Nachweis, zusätzlich zur Eradikationstherapie eine intensive, über einen langen Zeitraum dauernde, antibiotische Therapie nötig ist, um eine Verschlechterung der Lungenfunktion aufzuhalten. Es kann diskutiert werden, ob in Zukunft bei CF Patienten, bei denen *P. aeruginosa* einmalig nachgewiesen wird, die antibiotische Therapie nicht allein vom *P. aeruginosa* Nachweis sondern vielmehr vom Verlauf der Lungenfunktion abhängen sollte.

## 7. Anhang

### 7.1. Literaturliste

1. Lindemann H, Tümmler B, and Dockter G. Mukoviscidose-Zystische Fibrose. 4, 1-13. 2004. Thieme.
2. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; **67**:117-133.
3. Akabas MH. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Structure and function of an epithelial chloride channel. *J.Biol.Chem.* 2000; **275**:3729-3732.
4. Sobczynska-Tomaszewska A. [Genetically determined male infertility caused by the CFTR gene mutations]. *Med.Wieku.Rozwoj.* 2002; **6**:335-347.
5. Sobczynska-Tomaszewska A, Bak D, Wolski JK, Bablok L, Nawara M, Mazureczak T *et al.* Molecular analysis of defects in the CFTR gene and AZF locus of the Y chromosome in male infertility. *J.Reprod.Med.* 2006; **51**:120-127.
6. Fitz Simmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J.Pediatr.* 1993; **122**:1-9.
7. Doring G. The role of neutrophil elastase in chronic inflammation. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1994; **150**:S114-S117.
8. Cowley EA, Linsdell P. Oxidant stress stimulates anion secretion from the human airway epithelial cell line Calu-3: implications for cystic fibrosis lung disease. *J.Physiol* 2002; **543**:201-209.
9. Cantin AM, Woods DE, Cloutier D, Heroux J, Dufour EK, Leduc R. Leukocyte elastase inhibition therapy in cystic fibrosis: role of glycosylation on the distribution of alpha-1-proteinase inhibitor in blood versus lung. *J.Aerosol Med.* 2002; **15**:141-148.
10. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1994; **150**:448-454.
11. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M *et al.* Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J.Infect.Dis.* 2001; **183**:444-452.
12. Hof H, Müller L, and Dörries R. Mikrobiologie. Duale Reihe. 1, 352-356. 2000. Thieme.
13. Pier GB. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity. *Int.J.Med.Microbiol.* 2007; **297**:277-295.
14. Moskowitz SM, Ernst RK. The role of *Pseudomonas* lipopolysaccharide in cystic fibrosis airway infection. *Subcell.Biochem.* 2010; **53**:241-253.

15. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin.Microbiol.Rev.* 2009; **22**:582-610.
16. Poole K, Srikumar R. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr.Top.Med.Chem.* 2001; **1**:59-71.
17. Poole K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and related organisms. *J.Mol.Microbiol.Biotechnol.* 2001; **3**:255-264.
18. Hoiby N, Koch C. Cystic fibrosis. 1. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and its management. *Thorax* 1990; **45**:881-884.
19. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; **338**:725-726.
20. Suter S. The role of bacterial proteases in the pathogenesis of cystic fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1994; **150**:S118-S122.
21. Ratjen F. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Curr.Opin.Pulm.Med.* 2006; **12**:428-432.
22. Steinkamp G, Tummler B, Malottke R, von der HH. Treatment of *pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis. *Arch.Dis.Child* 1989; **64**:1022-1028.
23. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; **1**:865.
24. Lee TW, Brownlee KG, Denton M, Littlewood JM, Conway SP. Reduction in prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection at a regional pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr.Pulmonol.* 2004; **37**:104-110.
25. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Doring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur.Respir.J.* 2005; **26**:458-461.
26. Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; **358**:983-984.
27. Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, Lebourgeois M, Gerardin M, Brahimi N *et al.* Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr.Pulmonol.* 2001; **32**:288-292.
28. Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, Burns JL, McNamara S, Accurso FJ *et al.* Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 2007; **42**:610-623.
29. Griese M, Muller I, Reinhardt D. Eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Eur.J.Med.Res.* 2002; **7**:79-80.

30. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 1997; **23**:330-335.
31. Jones AM. Eradication therapy for early *Pseudomonas aeruginosa* infection in CF: many questions still unanswered. *Eur.Respir.J.* 2005; **26**:373-375.
32. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A *et al.* Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2003; **167**:841-849.
33. Wieseemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Doring G *et al.* Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 1998; **25**:88-92.
34. Frederiksen B, Lanng S, Koch C, Hoiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr.Pulmonol.* 1996; **21**:153-158.
35. Eber E, Thalhammer GH, Zach MS. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Eur.Respir.J.* 2006; **27**:438-439.
36. Ballmann M, Rabsch P, von der HH. Long-term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1998; **53**:732-737.
37. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J.Pediatr.* 1998; **132**:589-595.
38. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur.Respir.J.* 2005; **26**:511-522.
39. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur.Respir.J.* 2005; **26**:319-338.
40. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur.Respir.J.* 2005; **26**:153-161.
41. Zapletal A, Samanek M, Paul T. Lung function in children and adolescents. Methods, references, values. *Karger 1987; Herzog (Hrsg.);Vol.22; Karger, Basel.*
42. Levy H, Kalish LA, Huntington I, Weller N, Gerard C, Silverman EK *et al.* Inflammatory markers of lung disease in adult patients with cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 2007; **42**:256-262.
43. Downey DG, Martin SL, Dempster M, Moore JE, Keogan MT, Starcher B *et al.* The relationship of clinical and inflammatory markers to outcome in stable patients with cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 2007; **42**:216-220.

44. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006; **61**:895-902.
45. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, and Kunze D. Percentiles of body mass index in children and adolescents evaluated from different German studies. *Monatsschr. Kinderheilkunde* 149, 807-809. 2001.
46. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A *et al.* Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur.Respir.J.* 2000; **16**:749-767.
47. Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J.Cyst.Fibros.* 2004; **3**:67-91.
48. Doring G, Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur.Respir.J.* 2006; **27**:653.
49. Marchetti F, Giglio L, Candusso M, Faraguna D, Assael BM. Early antibiotic treatment of *pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis: a critical review of the literature. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2004; **60**:67-74.
50. Moller NE, Hoiby N. Antibiotic treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Scand.J.Infect.Dis.Suppl* 1981; **29**:87-91.
51. Ratjen F. Early interventions in CF. *Pediatr.Pulmonol.Suppl* 2004; **26**:88-90.
52. Sachs L. Angewandte Statistik. 6 Auflage. Springer Verlag.
53. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 1997; **23**:330-335.
54. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr.Pulmonol.* 2002; **34**:232-236.
55. Kappler M, Kraxner A, Reinhardt D, Ganster B, Griesse M, Lang T. Diagnostic and prognostic value of serum antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax* 2006; **61**:684-688.
56. Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose, Urban & Fischer 2006  
H. Mauch, A. Podbielski, M. Herrmann, E. Kniehl (Hrsg.)  
M. Hogardt, S. Häußler, B. Balke, C. Kahl, S. Schmoldt, T. Leitritz, G. Jäger, M. Kappler, S. Suerbaum, J. Heesemann  
MIQ (Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards) 24; 2006; **18**:55-56.
57. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J.Cyst.Fibros.* 2008; **7**:523-530.

58. Fathi H, Moon T, Donaldson J, Jackson W, Sedman P, Morice AH. Cough in adult cystic fibrosis: diagnosis and response to fundoplication. *Cough*. 2009; **5**:1.
59. Rovedder PM, Ziegler B, Pasin LR, Pinotti AF, Barreto SS, Dalcin PT. [Chronic bacterial infection and echocardiographic parameters indicative of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis]. *J.Bras.Pneumol*. 2008; **34**:461-467.
60. Javadpour S, Jones A, Brownlee K. Longitudinal analysis of FEV1 changes related to antibiotic therapy in children with cystic fibrosis. *Ir.Med.J*. 2007; **100**:529-532.
61. Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, Davis PB. Clinical use of Ibuprofen is associated with slower FEV1 decline in children with cystic fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med*. 2007; **176**:1084-1089.
62. Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, Bordeaux KA. Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation. *Pediatr.Pulmonol*. 2006; **41**:345-349.
63. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; **61**:155-157.
64. Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ *et al*. Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol*. 2010; **45**:127-134.
65. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Assessing the usefulness of outcomes measured in a cystic fibrosis treatment trial. *Respir.Med*. 2007; **101**:254-260.
66. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J *et al*. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N.Engl.J.Med*. 1999; **340**:23-30.
67. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW *et al*. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N.Engl.J.Med*. 1994; **331**:637-642.
68. Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C *et al*. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet*. 2001; **358**:1316-1321.
69. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N.Engl.J.Med*. 1992; **326**:1187-1191.
70. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. *Eur.Respir.J*. 2008; **31**:29-35.
71. Posselt HG and Smaczny C, Stern M. Mucoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. S1-Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung. 2005.

72. Ballmann, M. and Smaczny C. CF-Manual. 1998. Hannover, Solvay.
73. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG *et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J.Cyst.Fibros.* 2002; **1**:51-75.
74. Moore Bj, Durie PR, Fostner GG, and Pencharz PB. The assessment of nutritional status in children. *Nutr.Res.* 57, 97-99. 1985.
75. Zhang Z, Lai HJ. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am.J.Clin.Nutr.* 2004; **80**:982-991.
76. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J.Am.Diet.Assoc.* 2008; **108**:832-839.
77. Wiedemann B, Paul KD, Stern, M., Wagner TO, and Hirche TO. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with Cystic Fibrosis. *Eur.J.Clin.Nutr* 61, 759-768.
78. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phelan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 1996; **21**:267-275.
79. Kabra SK, Alok A, Kapil A, Aggarwal G, Kabra M, Lodha R *et al.* Can throat swab after physiotherapy replace sputum for identification of microbial pathogens in children with cystic fibrosis? *Indian J.Pediatr.* 2004; **71**:21-23.
80. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, Richardson M, Williams-Warren J, Hedges DL *et al.* Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1991; **144**:331-337.
81. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K *et al.* Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 1999; **28**:321-328.
82. Doring G. Anti-inflammatory therapy. *Pediatr.Pulmonol.Suppl* 1997; **16**:271-272.
83. Elphick HE, Tan A. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2005; CD002007.
84. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J.Cyst.Fibros.* 2008; **7**:523-530.
85. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J.Cyst.Fibros.* 2005; **4 Suppl 2**:49-54.

86. Koch C, Hoiby N. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 2000; **67**:239-247.
87. Hogardt M, Heesemann J. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* during persistence in the cystic fibrosis lung. *Int.J.Med.Microbiol.* 2010; **300**:557-562.

## 7.2. Abkürzungsverzeichnis

- BAL - Broncho-Alveolar Lavage
- cAMP - Cyclic Adenosine Monophosphate
- CF - Cystische Fibrose
- CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
- DNA - Deoxyribonucleic acid
- Dr. - Doktor
- EGKS - Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl
- EMA - European Medicines Agency
- FDA - US Food and Drug Administration
- FEV1% - forcierte Einsekundenkapazität gemessen in % am Sollwert
- LPS - Lipopolysaccharid
- LSG - Längensollgewicht
- *P. aeruginosa* - *Pseudomonas aeruginosa*

## 7.3. Danksagungen

Für die intensive fachliche und emotionale Unterstützung bedanke ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. M. Kappler.

Für die Möglichkeit diese Arbeit zu verwirklichen und die fachliche Betreuung bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. M. Griese.

Besonders möchte ich mich auch bei meinen Eltern Brigitte und Reinhard Kirchner für die Hilfe in allen Lebenslagen und die Unterstützung in meiner Aus- und Weiterbildung bedanken.